

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame LASCAR Marie-Louise
née le 19 Mai 1944 à Alger.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LUPUS INDUIT PAR LES ANTI CONVULSIVANTS

(A propos d'un cas chez l'enfant)

Président : M. Jean BERNARD - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame LASCAR Marie-Louise
née le 19 Mai 1944 à Alger.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LUPUS INDUIT PAR LES ANTI CONVULSIVANTS

(A propos d'un cas chez l'enfant)

Président : M. Jean BERNARD - Professeur

A MES PARENTS

A MES FRERES

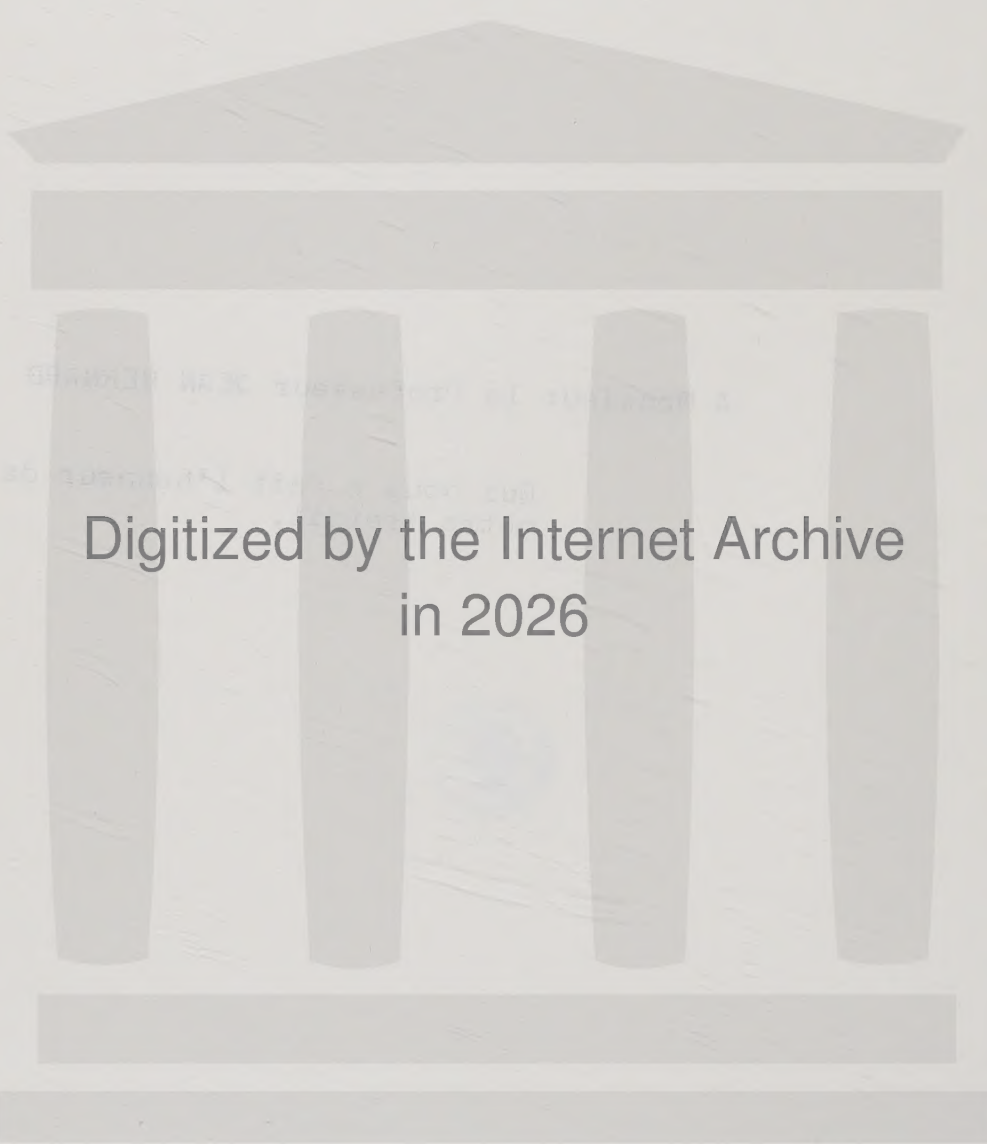
A FREDERIC, mon mari





A Monsieur le Professeur JEAN BERNARD

Qui nous a fait l'honneur de présider
notre travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551514_0019

A Monsieur le Professeur GRENET

Qui nous a fait connaître et aimer
la pédiatrie, et nous a inspiré
cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé BADOUAL

qui a été pour nous un guide précieux
et un encouragement permanent dans
l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur le Docteur CHAVELET

qui nous a fait profiter de son
expérience avec patience et sollicitude.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur VERNES, in memoriam

Monsieur le Docteur CANIVET

Monsieur le Professeur RICHET

Monsieur le Professeur de SEZE

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Docteur LAUNAY

Monsieur le Professeur MANDE

I N T R O D U C T I O N

La maladie lupique a retrouvé ces dernières années un regain d'intérêt grâce aux progrès actuels de l'immunologie.

Nous sommes loin de la maladie essentiellement dermatologique qu'avait décrite KAPOSI en 1872. La grande forme dermatologique aiguë est devenue rare aujourd'hui, en grande partie parce que le dépistage de cette maladie est bien plus facile et le traitement plus précoce.

Cette maladie n'en demeure pas moins encore mystérieuse, aucun agent étiologique n'a pu être mis en cause jusqu'à ce jour. Cependant, depuis quelques années, on a remarqué qu'un lupus erythémateux pouvait suivre l'administration de certains médicaments.

Ce sont MIESCHER et DELACRETAZ qui ont les premiers, en 1953, mis en évidence l'apparition d'un phénomène LE dans deux cas de traitement par les hydantoïnes.

Depuis, les observations n'ont cessé de se multiplier ; elles concernent autant l'adulte que l'enfant. Si les médicaments les plus divers ont été mis en cause, l'hydrazaline et les anti-convulsivants occupent, certes, la première place.

Ces syndromes lupiques induits ne représenteraient que 3 % du total des cas de Lupus. Ils sont maintenant mieux connus, cependant, ils soulèvent encore de grandes difficultés de diagnostic et d'interprétation.

Cette dernière notion a non seulement un intérêt théorique, puisqu'elle a fait approfondir l'aspect génétique du LED mais également une incidence thérapeutique.

Nous étudierons donc l'observation d'une fillette de 6 ans dont le LED a suivi l'administration d'éthosuccimide.

Le plan adopté est le suivant :

I- OBSERVATION CLINIQUE

2- COMMENTAIRE

1- Authentifier le diagnostic de maladie auto-immune et déterminer le rôle du médicament.

2- Principaux L.E.D. induits décrits dans la littérature.

3- Caractères communs des L.E.D. induits; importance des manifestations viscérales et pronostic, étudiés chez l'enfant.

4- Etude génétique et hypothèses pathogéniques.

I- OBSERVATION CLINIQUE

Tout a commencé pour la jeune Catherine H... en Février 1965, date à laquelle son entourage note qu'elle est parfois dans "la lune". Elle a alors 4 ans 1/2. Jusque là aucun incident n'était survenu. Née à terme après une grossesse normale, l'expulsion aurait nécessité l'emploi de forceps, mais l'enfant avait crié immédiatement, n'avait pas été réanimée.

Son développement psychomoteur a été normal : elle a marché à 18 mois, était propre le jour vers 1 an 1/2.

On ne note pas d'antécédents pathologiques notables à part quelques rares rhinopharyngites l'hiver, un eczéma lors de la 1ère année, des maladies infantiles (rougeole, rubéole).

Dans la famille on ne retrouve aucune notion de comitialité, ni de maladies rhumatismales.

Chez cette enfant, affectueuse, attentive, la maîtresse signale alors une fatigabilité, une crainte du bruit.

A partir de Septembre 1965, la nature de ces incidents est reconnue : il s'agit d'absences typiques, l'enfant présente 8 à 9 accès par jour : perte de connaissance brève de l'ordre de 30" avec immobilisation ou poursuite d'une activité automatique (continue à marcher mais plus lentement et ne répond plus), associée à un clignement des paupières.

Il n'y a pas de morsure de la langue ni de perte des urines, ni chute, pas de troubles de conscience après l'absence, l'amnésie porte exclusivement sur la période d'absence.

Un E.E.G. demandé par son médecin montre un tracé typique de petit mal : bouffées de pointes ondes bilatérales symétriques et synchrones de 3 c/seconde.

- Le 15 Novembre 1965 : elle est mise à un traitement associant 2 capsules d'ethosuccimide (soit 400 mg/24 h), 1/2 comprimé matin et soir d'Alepsi à 5 cg.

Les absences disparaissent alors complètement tandis que l'E.E.G. est très amélioré au bout de 2 mois.

Cependant, c'est, selon la mère, depuis le début du traitement anti-comitial qu'apparaissent : asthénie, perte de l'appétit et début d'amaigrissement.

L'hiver 1965-66 va être marqué par la fréquence inhabituelle d'épisodes rhinopharyngés bronchiques et d'angines, accompagnés chaque fois d'une fièvre pendant 2 à 3 jours. De Février à Avril 1966 l'enfant présente un enrrouement permanent, une toux fréquente et grasse.

C'est en Mai 1966, que le tableau devient plus évocateur : l'enfant est très fatiguée, elle se plaint d'arthralgies en particulier des 2 genoux, et présente quelques poussées fébriles de brève durée.

En Juin 1966, l'enfant subit une adénoïdectomie en raison des multiples infections rhinopharyngées et des poussées fébriles inexpliquées.

Mais l'état de l'enfant ne s'améliore pas : l'asthénie s'accroît, les épisodes fébriles se succèdent, accompagnés de douleurs des genoux et d'une hypotonie des membres inférieurs. La vitesse de sédimentation est accélérée à 50 mm à la 1ère heure.

- Fin Juin 1966, l'enfant part en home d'enfants où elle ne reste que 3 jours car il apparaît une fièvre à 39°, des vomissements abondants et pour la 1ère fois un exanthème thoracique.

L'enfant est hospitalisée 3 semaines à Mulhouse : Tandis que la fièvre disparaît en 3 jours, on découvre : une pneumopathie aiguë de la base droite avec signes cliniques et radiologiques d'atteinte pleurale associée, considérée comme virale.

L'enfant présente de nouveau des arthralgies des 2 genoux et de l'épaule droite, et de fréquentes douleurs abdominales :

- La V.S. est alors à 100 à la 1ère heure

- Le séro-diagnostic de WIDAL est légèrement (+) puis considéré comme (-) .

L'enfant reçoit de la Terramycine et, à la sortie de l'hôpital, du cortancyl à doses dégressives pendant 8 jours.

- Fin Juillet 1966, à l'arrêt du cortancyl : nouvelle poussée fébrile à 39° qui cède à l'aspirine; 2 jours plus tard, de la fièvre et des arthralgies qui durent quelques jours.

- Le 15 Août 1966, l'enfant fait une nouvelle angine avec fièvre pendant 3 jours, traitée par sulfamides. Pendant la 2ème quinzaine d'Août elle reçoit de l'aspirine prescrite par l'hôpital et va bien.

- Fin Août, nouvelle poussée fébrile de 3 jours avec cette fois des douleurs de la plante des pieds, de l'épaule droite et des genoux, et de petites macules rouges sur la paume des mains.

L'enfant a des nausées, et un dégoût marqué pour le Zarontin, ce qui incite la mère à réduire d'elle-même la thérapeutique à 1 c de zarontin et 1/2 c d'Alepsal, modification suivie d'aucun incident comitial.

- Le 31 Août 1966, Catherine est hospitalisée à Hérold.

A son entrée, l'enfant présente un exanthème très pâle sur le thorax qui sera très fugace; A l'examen est noté un pôle inférieur de rate (palpable), des adénopathies cervicales et axillaires bilatérales, nombreuses, de petit volume.

Il existe un petit souffle systolique de base, mais l'enfant est fébrile. Il n'a pas été possible de préciser si l'atteinte de l'endocarde était réelle, cependant, ce souffle ne fut entendu que pendant la poussée aiguë de la maladie. Il disparut lors de la rémission.

L'enfant présente également une érythrose particulière de la paume des mains telle qu'on la rencontre dans les collagénoses.

La température oscille entre 37° et 38°8. Elle se plaint des deux genoux qui sont effectivement oedématisés, avec augmentation de la chaleur locale, sans choc rotulien.

- Le 10 Septembre on remarque une matité du flanc gauche. La radio confirme l'épanchement pleural qui se révèle bilatéral, apparaissant sous la forme d'une ligne bordante. L'épanchement peu abondant ne peut être collecté en position déclive de façon importante. La transparence du poumon sous jacent est normale, la silhouette cardio vasculaire normale. Cet épanchement ne s'accompagne d'aucun signe fonctionnel.

Au point de vue neurologique, il est à remarquer que les anti-comitiaux étant interrompus dès l'admission de l'enfant, celle-ci n'a plus présenté aucune absence. Depuis cette époque l'enfant n'a plus fait aucune crise.

- Le 13 Septembre le diagnostic évoqué, l'enfant est mise au cortancyl (2 mg/Kg).

- Le 28 Septembre au matin, l'enfant est fébrile, fatiguée, pâle, elle est secouée par une toux grasse, accompagnée d'une légère dyspnée. Elle se plaint de céphalées occipitales et de douleurs dans les jambes. Les taches érythémateuses des mains sont plus accentuées.

A l'auscultation existe un petit foyer pulmonaire à droite, à la radio on constate une plage d'opacité parenchymateuse para-cardiaque droite à la base mais n'effaçant pas le bord droit du cœur et siégeant de ce fait sur les plans postérieurs.

Le lendemain un souffle tubaire entouré de crépitations est perçu, et des taches érythémateuses intenses apparaissent au niveau des mains, du front, du décolleté.

Le diagnostic de pneumopathie intercurrente est rapidement récusé devant l'éclosion simultanée d'arthralgies, d'érythèmes cutanés, et d'une thrombopénie à 82.000 qui est contemporaine de la poussée et qui comme elle ne va durer que quelques jours.

On penche donc vers l'hypothèse d'une poussée évolutive du L.E.D., bien que l'enfant soit sous cortancyl depuis 15 jours.

Parallèlement à l'évolution clinique, les examens biologiques vont rapidement confirmer le diagnostic de lupus.

Le bilan immunologique est le suivant :

Les cellules LE, demandées dès l'arrivée de l'enfant, se révèlent typiques et nombreuses, mais disparaissent dès l'administration de cortancyl :

- Latex, Waaler Rose et B.W. furent négatifs ;
- Les anti-streptolysines normales à 140 unités
- La recherche d'anticorps antinucléoprotéines très positive
++++
- Les anticorps antinucléaires très positifs +++ en immunofluorescence.
- Les anticorps anti D.N.A. très positifs +++

au $\frac{1}{32^o}$ $\frac{+}{-}$ au $\frac{1}{64^o}$

Le test de COOMBS faiblement positif.

- Les anticorps anti-hématies positifs avec présence d'anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes. Il est probable que l'existence de ces derniers anticorps soit responsable de la brusque thrombopénie.

En revanche il n'existait pas d'anticorps allergiques sur les plaquettes ni sur les leucocytes en présence de Zarontin ni d'Alepsal.

- La V.S. était accélérée : 50-84.

- La numération faite dans les 1er jours d'hospitalisation a montré une légère anémie hypochrome avec anisochromie et anisocytose : 3.300.000 globules rouges et 5,80 g d'hémoglobine, des plaquettes normales.

De plus il existait une leucopénie relative à 4.200 globules blancs avec 59 % de polynucléaires, 6 % d'éosinophiles, 43 % de lymphocytes, 2 % monocytes.

Les numérations ultérieures vont montrer une normalisation de cette leucopénie après corticothérapie :

- La fibrine était normale.

- Par contre, l'électrophorèse des protéides montrait une hyper $\alpha 2$ et surtout une hypergammaglobulinémie très nette, les chiffres étaient les suivants :

Protéides totaux : 74 g/l

Albumine	50,5 %	37,5 g/l
$\alpha 1$	3 %	2 g/l
$\alpha 2$	8,5 %	6,5 g/l
β	8 %	6 g/l
γ	30 %	22 g/l

Rapport $\frac{A}{G} = 1$

- Le bilan urinaire montrait :

- Une diurèse oscillant entre 800 et 1000 ml chez une enfant de 19 Kgs, 300 ;
- Au culot quelques cellules épithéliales, avec rares hématies, sans leucocytes, sans germes.
- Le H.L.M. normal : pas d'hématie ni leucocyte sur l'échantillon examiné.
- Le VOLHARDT était normal, la densité variant de 1004 à 1031, donc avec un bon pouvoir de concentration. Il n'y avait pas de protéinurie.

Le fonctionnement rénal était tout à fait satisfaisant.

La chromatographie des acides aminés n'a pas mis en évidence l'acide 2-5 dihydroxyphényl pyruvique. Cet acide présent dans les urines de certaines maladies lupiques et autres collagénoses proches, serait le témoin d'un trouble du métabolisme de la phenylalanine et de la tyrosine.

- D'autre part, le F.O. était normal ne montrant pas d'exsudats pré-rétiniens.

- L'E.C.G. normal avec un axe de Q.R.S. à + 60°, un P.R. < à 12°/100, sans troubles de la repolarisation. Il n'y avait donc ni myocardite ni péricardite infra-cliniques.

- Quant à l'électro-encéphalogramme: "son aspect évoquait une évolution du petit mal vers une comitialité plus généralisée, avec un rythme de fond très irrégulier, dissocié par des fréquences plus lentes et irritatives en surcharge, des paroxysmes généralisés, au repos, accentués par les activations, infra-cliniques, formés de pointes lentes, pointes ondes dégradées et de quelques pointes-ondes-typiques".

- D'autre part, les selles étaient normales ne contenant pas de sang.

Quant à l'évolution clinique, elle fut rapidement favorable : dès le 1er Octobre l'enfant était apyrétique, les signes cutanés et pulmonaires en voie de régression.

L'enfant sortit du service le 3 Octobre avec un faciès un peu cortisonique.

Sur cette première hospitalisation, ayant duré 34 jours, on peut faire quelques remarques :

- D'une part, la disparition totale de crises de petit mal malgré l'arrêt total du zarontin et du phénobarbital avec une évolution concomitante du tracé électro-encéphalographique vers un aspect de grand mal infraclinique. Ce mode d'évolution du petit mal est habituel et il est banal de voir lui succéder des crises tonico cloniques généralisées.

- D'autre part, l'apparition au cours de ce lupus d'une poussée aiguë de la maladie avec atteinte viscérale pulmonaire et cardiaque, malgré l'arrêt du zarontin et surtout malgré une corticothérapie à 40 mg/jour, a fait réserver le pronostic. Cette poussée a incité à augmenter le cortancyl à 60 mg/jour et à introduire une couverture antibiotique sur ce terrain fragile pour éviter toute surinfection. La Rovamycine a été choisie étant peu allergisante. Cependant deux éléments du pronostic étaient plus favorables : la faible durée de la poussée aiguë et sa réponse rapide à l'augmentation du cortancyl, mais surtout l'absence d'atteinte rénale.

L'enfant retourna dans sa famille, elle fut alors suivie par des numérations formules successives et des bilans immunologiques adressés au laboratoire d'immunochimie de Saint-Louis.

Dès le 12 Octobre la vitesse de sédimentation était revenue à la normale : 3-8. L'anémie et la leucopénie s'étaient complètement corrigées, le nombre des plaquettes était normal.

Un nouveau bilan du 11 Octobre 1969 était spécifique d'un L.E.D. en poussée évolutive.

Les anticorps anti D.N.A. :

- Recherche par réaction de précipitation au ring-test : positive :

. par fixation du complément : négative

. par floculation des particules de Bentonite : positive

- Réaction d'agglutination des particules de Latex avec nucléoprotéines : fortement positive.

- Recherche de facteurs antinucléaires par immunofluorescence : positive à la dilution de $\frac{1}{1000}$ avec un aspect homogène des noyaux observés.

Le 9 Novembre, l'enfant fut revue en consultation. Depuis sa sortie de l'hôpital, environ un mois auparavant, elle n'avait eu aucune absence, aucune douleur articulaire ; sa température était tout à fait normale. Toute anomalie pulmonaire ou cardiaque avait disparu, sa tension artérielle était normale. Seule persistait encore l'erythrose palmaire. Son faciès était encore cortisonique.

Elle avait reçu au total : une corticothérapie à la dose de 2 mg/kg puis 2,5 mg pendant 2 mois et demi, puis, à la disparition totale des signes cliniques, le cortancyl fut baissé par paliers de 5 mg jusqu'à arrêt total en sept semaines. La corticothérapie avait duré 3 mois et une semaine, associée à un sirop de potassium, du calcium et de la vitamine D.

Pour prendre le relai de la corticothérapie, fut entrepris dès le 9 Novembre un traitement par les anti-paludéens de synthèse (plaquenil à la dose de 2 comprimés par jour), d'autant que persistaient inchangées les anomalies immunologiques.

Entre Novembre 1966 et Janvier 1967, l'état général de l'enfant a été parfait, sa numération normale, sa V.S. à 9-22, enfin il n'y avait pas de protéinurie.

Elle fut hospitalisée de nouveau le 11 janvier 1967 pour un bilan complet.

- A l'examen clinique on ne notait plus aucun signe anormal : en particulier le souffle systolique avait disparu, la rate n'était plus palpable, le foie normal, il ne persistait que quelques petits ganglions dans le creux axillaire gauche et le creux inguinal droit, l'erythrose des mains n'était plus visible.

- Le bilan humoral confirma la rémission de la maladie :

. à la N.F.S. : pas d'anémie (4.020.000 avec 12 g,35 d'hémoglobine)
pas de leucopénie (7.600 G.B. avec 54 % de polynucléaires neutrophiles et 46 % de lymphocytes)
pas de thrombopénie : plaquettes : 311.000/mm3.

- Une V.S. : normale : 11-26

- A l'électrophorèse des protéides la correction de l'importante hyper-gamma-globulinémie :

. Albuminurie	: 65 %
. α_1	: 3 %
. α_2	: 6,5 %
. β	: 11 %
. γ	: 14,5 %

- Au point de vue rénal :

. Absence de protéinurie
. Urée sanguine à 0,30 g/litre
. Un H.L.M. normal : compte d'Addis.
des hématies 111, des leucocytes : 1050

- Le tracé E.E.G. s'était amélioré avec persistance de quelques paroxysmes de pointe-ondes.

- Le F.O. était normal, l'examen ophtalmologique complet pour la surveillance du traitement anti-paludéen n'a montré aucune opacité cristallinienne à la lampe à fente.

- Quant à l'étude sérologique elle montre :

- . l'absence de cellules L.E.
- . recherche d'anticorps anti D.N.A. : négative au ring-test, à la fixation du complément et lors de la floculation des particules de bentonite
- . la réaction d'agglutination des particules de Latex avec nucléoprotéines négative.

Cependant la recherche de facteurs anti-nucléaires par immuno-fluorescence était encore positive jusqu'à la dilution de $\frac{1}{100}$ avec une intensité assez forte, et un aspect homogène des noyaux.

Au total, il s'agissait d'un L.E.D. en rémission clinique et biologique, comme toujours dans ce cas là on notait la disparition des anticorps anti D.N.A. et anti-nucléo-protéines. Cependant la persistance d'anticorps anti-nucléaires à un taux faible indiquait que le L.E.D. n'était que quiescent.

D'ailleurs il persistait à la radio pulmonaire une ligne bordante pleurale bilatérale et une accentuation hilare droite évoquant un aspect de pneumopathie aiguë, pourtant totalement asymptomatique.

L'enfant, de retour chez elle, fut suivie par des N.F.S., V.S. et protéinuries faites chaque mois qui ne montrèrent aucune anomalie.

Revue en Avril 1967, elle se plaignit d'un bref épisode de douleurs aux genoux mais celui-ci avait coïncidé avec des efforts physiques importants et inhabituels. Elle avait assez peu d'appétit.

Cependant, l'examen clinique était rigoureusement normal, et le nouveau bilan immunologique ne montrait qu'une seule anomalie : facteurs anti-nucléaires par immuno-fluorescence positifs jusqu'à la dilution de 1/50 avec aspect homogène des noyaux, négatifs avec quelques aspects douteux à 1/100.

Donc, le titre avait baissé, sans toutefois se normaliser.

L'enfant fut hospitalisée pour la 3ème fois en Septembre 1967, donc un an après le diagnostic de L.E.D. : l'examen clinique complet était totalement négatif, et, de plus, on notait la disparition des adénopathies axillaires et inguinales, de l'erythrose palmaire et une image radiologique pulmonaire tout à fait normale.

A l'E.E.G. persistait une activité de fond irritative avec quelques bouffées de paroxysmes généralisées au repos et à l'hyperpnée.

N.F.S., V.S., compte d'Addis et examen ophtalmologique avec en particulier électrorétinogramme, étaient normaux.

Le titre de facteurs anti-nucléaires en immuno-fluorescence n'était plus positif qu'à $\frac{1}{50}$ avec un aspect homogène des noyaux, négatif aux $\frac{1}{10}$ et $\frac{1}{100}$

L'enfant revue en Janvier 1968 recevait toujours 2 comprimés de plaquenil ; elle ne se plaignait de rien, grandissait normalement.

Un nouveau bilan sanguin était négatif. La V.S. à 5 et 17, le rein rigoureusement normal.

Cependant, si les recherches d'anticorps anti-nucléoprotéines et anti D.N.A. étaient négatives, par contre on nota une brusque remontée du taux des anticorps anti-nucléaires par immuno-fluorescence au titre de $\frac{1}{1000}$ avec aspect homogène des noyaux tels qu'on les observe lors des poussées aiguës.

Ceci fit craindre la reprise évolutive du L.E.D., d'autant que des anomalies sérologiques peuvent précéder la poussée clinique.

On préféra hospitaliser l'enfant en Mars 1968 pour déceler une rechute. Mais l'enfant était toujours apyrétique, en bon état général. L'examen clinique était normal, biologique également : V.S : 1-3. Electrophorèse des protides revenue à la normale. L'E.E.G. était très amélioré avec seulement quelques pointes lentes postérieures à l'hyperpnée.

En Mars 1968, le titre des Ac anti-nucléaires était encore très positif au $\frac{1}{1000}$.

La mère arrêta d'elle même le plaquenil en Septembre 1968 car l'enfant était en pleine forme.

Catherine fut hospitalisée en Novembre 1968 pour un nouveau bilan clinique et biologique, qui fut comme les fois précédentes totalement négatif. Par contre, l'E.E.G. était revenu tout à fait à la normale spontanément.

Le titre des anticorps anti-nucléaires avait diminué en titre et en intensité mais encore positif au $\frac{1}{100}$ avec noyaux homogènes.

L'abstention thérapeutique fut maintenue.

Nous avons eu des nouvelles de Catherine en Décembre 1969, donc 27 mois après le diagnostic de la maladie. Les examens cliniques et biologiques étaient tous normaux. Le titre des Ac anti-nucléaires par immuno-fluorescence n'était positif qu'au $\frac{1}{10}$ avec intensité modérée et noyaux homogènes, tel qu'on l'observe dans les L.E.D. en rémission complète.

Ainsi cette enfant après un L.E.D. typique, présente une rechute qui ne fut qu'immunologique et qui se corrigea lentement. Il faut noter que l'enfant recevait des anti-paludéens de synthèse qui ont peut être eu une action bénéfique.

Dans la famille de Catherine n'a été découvert aucun antécédent pathologique notable, en particulier aucune maladie rhumatismale, ni d'anémie hémolytique.

Le père, la mère et la soeur de l'enfant sont bien portants.

La mère de Catherine a pu être étudiée au point de vue sérologique : elle n'avait aucun anticorps anormal en particulier pas d'anticorps anti-nucléaires par immuno-fluorescence.

L'électrophorèse des protéides sur gélose était sensiblement normale.

L'immuno-électrophorèse montrait une très discrète augmentation de l' γ_2 macroglobuline et des Ig G globulines.

Les autres protéines : B, A, IgA et IgM étaient normales aucune globuline pathologique n'a été mise en évidence.

La seule anomalie à retenir est la discrète augmentation des IgG.

Résumé de l'observation

L'observation clinique étudiée concerne une fillette qui présentait des absences typiques à 4 ans et demi.

L'éthosuccimide eut un effet spectaculaire. Mais dès les premiers mois d'administration du médicament, apparut une altération de l'état général insolite.

La symptomatologie lupique se compléta 9 mois après le début du traitement, associant des manifestations pulmonaires, cutanées et cardiaques.

Sous corticothérapie puis plaquénil, l'évolution clinique fut favorable ; seule fut notée une réapparition des anticorps par immuno-fluorescence sans rechute clinique.

Vingt-sept mois après le début clinique, ne persistaient que des anticorps anti-nucléaires à un taux faible.

ABSENCES



ZARONTIN + PHENOBARBITAL



LUPUS



CORTANCYL



PLAQUENIL



C. LE et A.C. ANTI DNA
+++

A.C. NUCLÉAIRES = 1000
(IMMUNOFLUORESCENCE)

↑ 100 ↓

↑ 50 ↓

↑ 10 ↓

↑ 1000 ↓

↑ 1000 ↓

↑ 100 ↓

1965

1966

1967

1968

		9/66	12/66	1/67	4/67	9/67	1/68	3,68	11,68	12/69	
Facteurs antinucléaires par Immunofluorescence	titre	+	1/1000	+	1/100	+	1/10	+	1/100	+	1/10
	Intensité	Forte	Forte	Modér	Modér	Modér	Modér	Forte jusqu'à 1/100 faible au delà	Assez forte jusqu'à 1/50 Très faible au delà	Très Modérée	Modérée
	Ring-Test	+		-	-	-	-				
Recherches d'anticorps anti- D.N.A.	Fixation du Complément	-	-	-	-	-	-	-			
	Floculation des particules de Benteinite	+	-	-	-	-	-	-			
	Agglutination des particules de latex avec nucléoprotéines	++	-	-	-	-	-	-			

- Variation du taux des Anticorps - Catherine H.

2- COMMENTAIRE

I/ La discussion de ce cas clinique se centre sur 2 problèmes :

- authentifier le diagnostic de maladie auto-immune ;
- déterminer le rôle du médicament.

1- Reconnaitre le Lupus :

Chez cette enfant, le diagnostic de L.E.D. a été posé cliniquement et confirmé par les examens de laboratoire. En effet, l'apparition de poussées fébriles, associées à des arthralgies avec altération de l'état général a fait envisager ce diagnostic ; il est devenu très vraisemblable lorsque sont apparus les signes cutanés, pulmonaires et cardiaques évoquant une maladie du collagène.

Les examens complémentaires ont authentifié un processus auto-immun. . Au cours de la poussée initiale, on a mis en évidence des anticorps anti GR, anti GB et anti-plaquettes.

La présence de cellules L.E. typiques est un argument. Les cellules de HARGRAVE constituées par un polynucléaire, le plus souvent, contenant dans son cytoplasme un noyau phagocyté, homogène, de volume augmenté et présentant un saut de coloration avec le PN phagocyteur. Ce phénomène, dû au facteur sérique de HASERICK n'est pas spécifique du lupus car retrouvé dans certaines P.C.E., sclérodermies, myasthénies avec thymome. Ce facteur est une immunoglobuline ; IgG, anti-nucléaire, qui doit se trouver dans le sérum à un taux élevé et dont la présence n'est pas directement pathogène (transmission transplacentaire).

Surtout les anticorps anti A.D.N. dont il peut exister diverses variétés chez un même malade, réagissant avec différents déterminants antigéniques, qui ont été décelés à des taux élevés.

La présence de ces anticorps permet pratiquement d'affirmer un L.E.D., d'autant qu'elle s'est accompagnée de manifestations cliniques évocatrices, et qu'elle a disparu alors que le L.E.D. était en rémission et traité.

De même, en poussée, le taux d'anticorps anti-nucléaires par immuno-fluorescence a été très élevé, supérieur à 1/1000, donnant une réaction de type homogène (et non moucheté). Ces anticorps anti-désoxyribonucléo protéines sont des immunoglobulines, souvent des IgG, parfois des Ig M ou A. Ils ne sont pas spécifiques du L.E.D., retrouvés dans L.E.D. chronique, P.C.E., sclérodermie et même chez des sujets normaux âgés et surtout féminins, mais toujours à des taux très faibles $< 1/50$. Ici, les taux supérieurs à 1/1000 en poussée, sont revenus à des valeurs faibles. Cependant, par deux fois, en 1968, l'existence d'un taux élevé, bien que non associé à des manifestations cliniques évoquant une rechute, laisse planer un doute quant à l'évolutivité de la maladie.

Les réactions de fixation du complément avec l'histone ou avec d'autres constituants nucléaires ne sont pas retrouvées dans tous les L.E.D.

La présence d'anticorps dirigés contre les différents constituants nucléaires signe une anomalie immunologique majeure, sans que l'on puisse déterminer si ces anticorps ont une action pathogène propre ou s'ils ne sont que la conséquence d'un trouble portant sur la formation des immunoglobulines.

2- Le deuxième problème consiste à discuter du rôle du médicament dans la détermination de cette maladie auto-immune : nous sommes en présence d'un L.E.D., cependant aucun élément ne permet de fournir la preuve du rôle pathogène du médicament ; en effet, il n'existe pas dans le sérum de cette malade d'anticorps dirigés contre le zaronin ni le phénobarbital, cependant cela ne saurait être un argument formel.

Il est difficile de situer le début clinique de la maladie ; on pourrait envisager l'hypothèse d'un L.E.D. commençant par un petit mal.

En effet, des manifestations neuropsychiâtriques peuvent ouvrir la scène clinique d'un lupus, posant alors de nombreux problèmes diagnostiques. ; Attribuées à des lésions souvent vasculaires elles peuvent intéresser le système nerveux à tous les niveaux. Leur fréquence est de 1/3 des cas de L.E.D. Il s'agit le plus souvent de troubles psychiques et de crises de grand mal ; survenant le plus souvent au cours d'une poussée évolutive et généralement lors des derniers stades de la maladie ; ils peuvent cependant précéder les autres symptômes de la maladie. SILVERSTEIN rapporte ainsi 5 cas de L.E.D. authentiques.

Dans la statistique de O'CONNOR (27), sur 150 malades atteints de SLE, traités au Colombia Presbyterian Medical Center 118 consultèrent pour une symptomatologie neurologique, psychiatrique ou mixte. Les accidents les plus fréquemment retrouvés furent des manifestations épileptiques : 26 sur 150, en général crise de grand mal, tonico cloniques ou de petit mal. Les convulsions seraient présentes dans 7 à 44 % des cas selon les séries.

Chez 3 malades les convulsions auraient précédé de plusieurs années le diagnostic de la maladie.

Ces accidents neurologiques ont été rapportés à des lésions de dégénérescence fibrinoïde du collagène des petites artères et artérioles, sans qu'il y ait un parallélisme strict entre les manifestations neurologiques et la découverte de lésions anatomiques à l'autopsie : sur 41 malades, 19 avaient des manifestations du S.N.C., 11 des lésions encéphaliques plus ou moins spécifiques.

Cependant le nombre des lupus induits par les anti-convulsivants est tel dans la littérature qu'il faut envisager cette hypothèse avant celle d'une association purement fortuite.

D'ailleurs, à l'appui de cette affirmation, HOLT (17) rapporte le cas d'une enfant ayant présenté à l'âge de 5 semaines une méningite à méningocoque avec convulsions. Les convulsions persistèrent, nécessitant l'emploi permanent de plusieurs anti-convulsivants à partir de l'âge de 14 mois. Plusieurs années après vers l'âge de 8 ans, apparut une symptomatologie lupique complète rapportée aux anti-convulsivants.

Dans cette observation, l'épilepsie n'était pas liée au L.E.D., il en est de même du cas de MONNET (26) concernant une fillette de 6 ans qui, après une anoxie néo-natale puis un hématome extra dural traumatique à l'âge de 1 an suivi de convulsions, présenta après 3 ans et demi de phénobarbital et zarontin, un L.E.D.

Ainsi, nous pensons pouvoir conclure que cette enfant présente un lupus authentique, et qu'il est vraisemblable que le zarontin en soit l'agent inducteur ; le nombre grandissant de telles observations prouve qu'il ne s'agit plus d'une simple coïncidence.

II/ A la lumière de cette observation, nous pensons utile de passer en revue les principaux cas de lupus induits de la littérature.

Depuis l'observation princeps de MIESCHER et DELACRETAZ (25) en 1953, concernant l'apparition de cellules L.E. au cours d'un traitement par les hydantoïnes chez 2 malades, un grand nombre de L.E.D. induits ont été décrits. En particulier 37 L.E.D. ont été relevés au cours de traitement par les hydantoïnes, par FABRE (9).

Depuis 1953, la liste des médicaments en cause ne cesse de s'allonger, réunissant les drogues les plus diverses. Aucun point commun ne permet de rapprocher des médicaments aussi différents que les anti-convulsivants, l'hydralazine, procaïnamide, phénylbutazone, pénicilline, tétracycline, sulfamides, griséofulvine, P.A.S., I.N.H., chlorpromazine, propyl et méthyl-thio-uraciles ; sels d'or ...

Leur formule chimique, leurs actions physiologiques, leur métabolisme, ne présentent aucune similitude, sauf pour la pénicilline, dans chaque cas, le L.E.D. a suivi la prise du médicament à hautes doses et pendant plus de 2 mois.

- L'hydralazine et les anti-convulsivant avec en premier lieu les hydantoïnes sont le plus souvent en cause.

L'hydralazine a été incriminée chez les 50 hypertendus de la statistique de ALARCON-SEGOVIA (1) qui développèrent des manifestations d'intolérance, associant à des degrés divers les principaux signes cliniques et biologiques de la série lupique.

Pour LEE et RIVERO (20) parmi leurs 258 malades ayant déclaré un lupus typique, 16 avaient un traitement anti-comitial, 5 fois les hydantoïnes étaient impliquées.

FABRE-BORDERON (9) rapportent le cas d'une fillette de 8 ans qui, après une hémorragie méningée à la naissance, a présenté à l'âge de 3 ans des convulsions. Traitée depuis cet âge par divers anti-convulsivants, elle développe un L.E.D. 1 an après l'institution d'un traitement associant : diphényl hydantoïne, phénobarbital et phénéturide.

Il est souvent difficile d'incriminer la responsabilité d'un médicament particulier, les anti-convulsivants étant presque toujours associés. Cependant, les hydantoïnes sont retrouvées dans un nombre significatif de cas. Par contre, il ne semble pas exister de cas décrits avec le phénobarbital seul, celui-ci est le plus souvent associé à un autre médicament dont il pourrait modifier le catabolisme : BURNS (4).

BENTON (3) rapporte le cas d'un enfant noir de 8 ans. L'apparition à l'âge de 3 ans d'un petit mal atypique avait fait institué une thérapeutique associant diphénylhydantoïne et phénobarbital qui, demeurant sans effet, furent remplacés par la triméthadione. Au bout de 3 ans, BENTON vit éclore un L.E.D. avec atteinte hépatique et surtout rénale. L'enfant est mort dans un tableau d'insuffisance rénale progressive.

Son deuxième cas concerne une jeune fille de 19 ans qui avait présenté des crises de petit mal traitées pendant 3 ans par la triméthadione. Le petit mal fit place à un grand mal, la diphénylhydantoïne fut ajoutée au traitement. Alors apparurent des arthralgies, des manifestations cutanées, des cellules L.E. A l'arrêt des médicaments, les symptômes anormaux disparurent.

L'éthosuccimide a été mis plus récemment en cause dans l'observation de Samuel LIVINGSTON (23) : fillette de 5 ans vue pour un petit mal et qui **reçut** des doses croissantes d'éthosuccimide jusqu'à 250 mg x 5 pendant 2 ans. Elle présenta un syndrome général lupique avec éruptions et cellules L.E.. 3 mois après l'arrêt du médicament, la maladie n'était pas éteinte, au contraire une éruption en aile de papillon, une anémie avec COOMBS + et des cellules L.E. confirmèrent la maladie auto-immune.

MONNET (Lyon Médical (26) relève également le cas d'une fillette de 6 ans qui, après une réanimation néo-natale puis un H.E.D. traumatique à 1 an, présente des altérations E.E.G. de type comitial. Après 3 ans et demi de traitement continu d'éthosuccimide, elle développa un L.E.D. authentifié par la clinique et la sérologie.

L'étude de JACOBS (18) est particulièrement intéressante. Elle concerne 35 cas de Lupus chez l'enfant dont 7 sont induits par la diphénylhydantoïne et la triméthadione. Il a pu ainsi déterminer la durée de survie de ces enfants. Sur 25 malades dont le déclenchement apparent de la maladie se situe entre 1949 et 1960, 10 étaient encore vivants en 1963 après une survie moyenne de 7 ans. Parmi les 7 L.E.D. induits, deux étaient décédés, 5 malades étaient en rémission complète après une moyenne d'observation de 4 ans et demi.

Mais ce délai est insuffisant pour démontrer une meilleure survie des L.E.D. induits.

Quatre cas nous intéressent particulièrement, les autres seront évoqués plus loin :

- Le cas n° 1 : concerne un garçon noir de 16 ans traité pour des crises de grand mal. Un an après le début de la méthylhydantoïne, il présenta une polyarthrite fébrile. Tout disparut à l'arrêt du médicament. 2 ans plus tard, alors qu'il paraissait complètement guéri il fit une poussée de la maladie avec pleurésie, péricardite et tamponnade. Seule la corticothérapie entraîna la guérison. Deux ans plus tard, il fit une éruption aux sulfamides révélant une intolérance identique à ces deux médicaments. Enfin pendant un délai de 5 ans de surveillance, les cellules L.E. et les anticorps anti-nucléaires se négativèrent.

- Le cas n° 5 : fillette de 4 ans qui développa une polyarthrite simple avec cellules L.E. 6 mois après l'administration de diphénylhydantoïne. 2 ans plus tard, cellules L.E. et anticorps avaient disparu, seule persistait une hyper-gammaglobulinémie.

- Le cas n° 7 : tire son intérêt de la mise en évidence d'une très grande susceptibilité individuelle à la diphénylhydantoïne : ce garçon de 13 ans, après une chute sur le crâne, fit des crises de grand mal. Seulement 2 jours après l'administration du médicament, il fit une éruption papuleuse fébrile qui cessa dès l'arrêt du médicament et sous corticoïdes. A 15 ans, il fut remis à ce médicament. Seulement 5 jours après, il développa un L.E.D. avec purpura, albuminurie, malgré l'arrêt immédiat. Il mourut 10 mois plus tard d'hémorragies intestinales. Le second intérêt de cette observation est de faire la preuve de l'action déclenchante du médicament.

A côté des anti-convulsivants, nous citerons le cas de l'I.N.H., incriminée pour la première fois en 1961 (DICKERS) ; de nombreux cas y furent plus tard rapportés, en particulier les 6 malades de DEBEYRE et KAHN (6) présentant tous des atteintes viscérales et immunologiques, après un traitement de 4 à 13 mois d'I.N.H. Ces malades étaient tous des adultes.

Par contre, RALLISON (29) a retrouvé le cas d'une enfant de 5 ans 1/2, atteinte de L.E.D. après un traitement de sulfadiméthoxine (Madribon) pour une infection urinaire.

Nous ne ferons que citer un cas de AHUJA (2), survenu chez une femme de 48 ans, après 10 ans d'un traitement associant diphénylhydantoïne et primidone. L'évolution a paru favorable après l'arrêt des médicaments. Cependant un phénomène L.E. persistait un an après, malgré la guérison clinique.

Toutes les observations que nous avons évoquées ont de nombreux points communs.

Nous allons essayer de les rassembler pour définir les grands traits d'un L.E.D. induit.

Cependant, nous insisterons sur la difficulté que peut parfois revêtir le diagnostic clinique et biologique du Lupus.

En effet, certains médicaments, et en particulier les anti-convulsivants, provoquent des manifestations pathologiques dites "d'intolérance".

Ces complications sont rares et en général bénignes, compte-tenu du grand nombre d'épileptiques traités de façon prolongée : 1 à 3 % de la population générale selon TRIDON et WEBER (36). Parmi les réactions qui peuvent poser des problèmes diagnostiques, nous citerons les adénopathies survenant surtout après un traitement par la phénytoïne ; elles peuvent s'accompagner

de rashes cutanés, d'une hyperthermie élevée. Elles peuvent apparaître dès les premiers mois du traitement, indépendamment des doses administrées. Leur régression à l'arrêt du traitement est la règle.

De plus, au cours de traitement prolongé par les anti-convulsivants, on a pu voir apparaître un phénomène L.E., parfois des anomalies sérologiques, des anticorps anti-D.N.A. Toutes ces anomalies cliniques et biologiques s'associent à des degrés divers (WILSKE, 38).

Ainsi nous voyons apparaître sinon une identité, du moins une certaine similitude entre certaines manifestations dites d'intolérance et celles de la série lupique.

Ainsi nous devons établir des critères de définition de ces L.E.D. :

Selon LEE RIVERO (20) :

- l'atteinte d'au moins 3 organes ;
- la présence de cellules L.E. ou à défaut une histologie rénale ou splénique typique ;
- l'absence d'autres maladies concomitantes.

III/ La description des L.E.D. induits dans la littérature permet d'en brosser un tableau clinique et biologique :

- La fréquence :

Le L.E.D. est une maladie rare chez l'enfant : 4 à 10 % de tous les L.E.D. concernant l'enfant.

Quant aux L.E.D. induits ils sont encore bien plus rares.

LEE (20) a, chez l'adulte, répertorié 16 cas de L.E.D. induits sur 258 L.E.D. ; pour lui la fréquence de cette étiologie est de 3 à 12 %.

MEISLEIN (24) a rassemblé une importante statistique sur le L.E.D. de l'enfant. Sur 42 L.E.D., il a 4 fois mis en évidence un médicament inducteur possible : 3 enfants étaient traités par l'I.N.H. pour une tuberculose pulmonaire, un autre recevait, 3 ans avant l'apparition du lupus, un traitement de primidone et diphénylhydantoïne pour une épilepsie.

- L'âge de début : se situe entre 3 et 15 ans pour MEISLEIN (24) avec, chez les filles, un regain de fréquence durant l'adolescence. Dans une faible proportion des cas, l'affection débute après 9 ans (ROYER 30 et cf Tableau 4).

- Sexe : la prédominance du sexe féminin est également forte dans le L.E.D. induit que dans L.E.D. maladie autonome. Environ 80 % des cas concernent des filles, de même que chez l'adulte (cf Tableau 4).

- Race : aucune prédilection raciale n'a été remarquée. Des observations ont été signalées chez des noirs (3) et des jaunes. Cependant, chez les noirs américains, on a trouvé une plus forte incidence du L.E.D.

- Plaidant en faveur d'un déterminisme génétique, quelques cas familiaux ont été décrits : jumeaux homozygotes, mère-enfant, bien qu'une mère lupique accouche en règle d'un enfant normal. Chez ce dernier, on peut mettre en évidence un phénomène L.E. car les immunoglobulines 7S passent la barrière placentaire. Les cellules L.E. disparaîtront au bout de quelques mois chez cet enfant indemne.

Nous reverrons ce problème génétique au cours du dernier chapitre.

- Quant à l'exposition solaire, elle ne semble avoir qu'un rôle révélateur d'une diathèse lupique quiescente. C'est le cas d'un malade d'ALARCON (1) qui présente, au décours d'un traitement par l'hydralazine, une éruption, une pleurésie, une accélération de la V.S.; un an plus tard, après une longue exposition au soleil il développe un L.E.D. typique avec cellules L.E.

- Nous avons vu les différents médicaments, dont la liste n'est d'ailleurs pas exhaustive susceptibles d'être des inducteurs de ce syndrome lupique. Cependant, il semble bien que la posologie et la durée d'administration n'interviennent que pour une faible part.

Pour ALARCON (1) le syndrome lupique se développe en règle après de hautes doses d'hydralazine et pour une durée de plus de 2 mois. Chez 37 de ses malades des manifestations sont

apparues après un traitement de 6 mois au minimum, jusqu'à 8 ans. Chez les 13 autres, après moins d'un mois de traitement.

On a décrit des phénomènes L.E. après quelques injections de Pénicilline (WALSH, 37).

Un malade de JACOBS (18) a fait un L.E.D. après seulement 5 jours d'un traitement anti-convulsivant. Le facteur principal est donc la susceptibilité individuelle.

- Le tableau clinique réalisé est en tout point semblable à celui du L.E.D. de l'enfant.

Le L.E.D. de l'enfant ne se distingue guère cliniquement de celui de l'adulte que par la plus grande fréquence des localisations ganglionnaires et hépato-splénique (2 fois plus), par la moindre fréquence des manifestations pulmonaires. Par contre, son pronostic est plus sombre même correctement traité.

Le début de la maladie est en règle progressif, s'étalant sur plusieurs mois.

Les poussées fébriles, souvent les premières en date, n'attirent que tardivement l'attention chez l'enfant car mises sur le compte d'infections banales.

Cependant, l'altération progressive de l'état général avec asthénie croissante, amaigrissement qui peut atteindre plusieurs kilogs, anorexie, pâleur, inquiet, mais sont rarement mises sur le compte d'une induction médicamenteuse et le traitement est ainsi poursuivi.

. Les arthralgies constituent un signe primordial. Manifestation de début la plus fréquente : 48 % selon MEISLEIN (24), elles sont présentes dans 9 % des cas au moment du diagnostic de L.E.D. Ce signe très précoce peut résumer à lui seul la maladie pendant quelques temps, faisant error le diagnostic et retardant le traitement.

Atteignant les doigts, poignets, chevilles, coudes, genoux, elles peuvent revêtir le caractère fluxionnaire d'un R.A.A.

Le plus souvent il s'agit d'une polyarthrite subaiguë qui s'exacerbe au cours des poussées de la maladie. Ces douleurs, très banales, s'associent souvent à des myalgies.

. Les localisations dermatologiques revêtent une grande valeur sémiologique : par leur fréquence, apparaissant presque toujours à un moment donné de l'évolution, souvent inaugurales, et surtout par leurs caractères. Le plus évocateur est l'erythème facial en ailes de papillon, survenant dans la moitié des cas selon MEISLIN (24).

Il faut également rechercher des erythèmes oedémateux et carminés puis squameux qui évoluent par poussées, et qui atteignent plus particulièrement les décolletés, les genoux, les régions olécraniennes, le dos des mains, le pourtour des doigts. Assez spécifiques sont aussi les éruptions purpuriques centrées par un point décoloré des doigts et les nodules douloureux rosés, des pulpes des doigts.

Notre malade présentait une érythrosc palmaire que l'on retrouve au cours des autres collagénoses. En période aiguë, elle eu plusieurs rashes érythémateux & maculeux, cependant elle n'a à aucun moment présenté de lésions érosives herpétiformes des muqueuses buccale ni vaginale ni d'alopecie.

. L'apparition d'adénopathies est d'une grande fréquence, 1/4 des cas selon ROYER (30), surtout chez l'enfant. Elles sont de volume modéré, elles s'accompagnent souvent d'une discrète hépato-splénomégalie.

Les autres signes de la maladie sont beaucoup moins constants et s'associent diversement pour donner au L.E.D. de multiples variantes symptomatiques.

. Les manifestations cardiaques, pulmonaires, neuro-psychiâtriques et surtout rénales, vont retenir plus longtemps notre attention, car elles dominent le pronostic vital de la maladie.

. Les atteintes cardiaques :

L'atteinte des trois tuniques cardiaques a été décrite lors des L.E.D. induits.

La plus fréquente paraît être la péricardite ; il n'y a pas d'association symptomatique qui évoque plus particulièrement le L.E.D., sauf peut-être la pleuro-péricardite.

Un des 7 malades de MULLER au cours d'un L.E.D. après hydralazine fit une pleuro-péricardite dont témoignaient les données radiologiques et électrocardiographiques.

Dans l'ensemble, la localisation péricardique a une évolution régressive.

L'atteinte de l'endocarde a été signalée dans quelques observations : dans notre observation, apparition d'un souffle systolique de base au cours de la poussée aiguë lupique.

Cependant il est difficile de parler d'endocardite de LIBMAN-SACHS, car nous n'avons pas d'étude hémodynamique

authentifiant une insuffisance aortique ou mitrale, surtout nous ne possédons aucune notion sur l'atteinte histologique du coeur : aucune observation ne signale la découverte de corps hématoxyliques de GROSS ni de lésion de dégénérescence fibrinoïde. Difficulté d'autant plus grande qu'en règle, la symptomatologie de cette endocardite est discrète, n'entraînant aucun retentissement hémodynamique, et qu'elle est le plus souvent muette, simple découverte d'autopsie.

L'atteinte du myocarde est rare ; elle est cependant signalée chez un enfant de la série de RALLISON et LEE (28) : garçon de 4 ans qui, 1 an après l'administration de diphénylhydantoïne et Triméthadione, présenta un tableau lupique complet avec apparition d'un souffle cardiaque, d'une pleurésie, d'une ascite. Une myocardite s'installa progressivement en quelques mois, marquée bientôt par l'apparition de poussées oedémateuses nécessitant une digitalisation. Sous traitement, l'évolution de cette défaillance cardiaque fut favorable. ROYER souligne dans le L.E.D. de l'enfant la fréquence supérieure à celle de l'adulte, de l'insuffisance cardiaque, liée à une endomyocardite ou plus souvent à une H.T.A.

Donc l'atteinte cardiaque du L.E.D. induit, si elle est rare, car passant souvent inaperçue, existe cependant, mais nous manquons de preuve histologique.

. Les manifestations pleuro-pulmonaires sont signalées dans 3 de nos observations (cf Tableau 4). Cependant, dans aucune d'elles, elles n'occupent toute la scène clinique.

L'épanchement pleural est le plus souvent discret, de découverte radiologique, souvent récidivant (voir notre obs.). S'il est parfois isolé, il s'associe souvent à un épanchement péricardique, voire même à une ascite (28).

A côté de l'atteinte des séreuses, la localisation parenchymateuse pulmonaire de l'affection n'en est pas moins fréquente. Elle revêt le plus souvent l'allure d'une pneumopathie aiguë, étiquetée pneumonie ; son aspect radiologique est polymorphe : trouble de ventilation d'une base (26 et notre obs.), parfois image hilifuge, souvent associée à une ligne bordante pleurale. Les signes fonctionnels sont réduits à une toux, aucune de ces observations ne font état de tableau d'insuffisance respiratoire préoccupant, ce qui est rare.

Le diagnostic de ces manifestations pleuro-pulmonaires est difficile, surtout lorsqu'elles inaugurent la maladie (cas de notre obs.). Elles ne pourraient attirer l'attention que par leur régression lente au traitement anti-infectieux. Cependant, une surinfection est possible sur ce terrain fragile, surtout si un traitement cortisonique a été entrepris.

La fréquence est diversement appréciée : à peu près dans 50 % des cas chez l'enfant. Dans le cadre des L.E.D. induits, mais cette fois chez l'adulte, ALARCON-SEGOVIA (1), retrouvent 12 pleurésies chez 50 malades traités par l'hydralazine.

Le pronostic des manifestations pleuro-pulmonaires est bon, toujours régressives même spontanément et réagissant rapidement aux corticoïdes ; elles ne mettent pas directement en jeu le pronostic vital.

• Les manifestations neuro-psychiâtriques occupent également une place importante dans le L.E.D. de l'enfant : survenant dans 44 % des cas environ selon GRIBETZ (12) à un moment quelconque de l'évolution. MEISLIN (24) les retrouve chez 25 % des ses 42 petits malades, constituant le 3ème signe cardinal de la maladie.

Les convulsions occupent la 1ère place, apparaissant d'habitude au cours d'une poussée évolutive et généralement dans les derniers stades de la maladie ; elles peuvent cependant précéder les autres signes (17). Le plus souvent il s'agit de grand mal, réagissant d'ailleurs mal au traitement anti-épileptique majeur, en fait d'autres formes d'épilepsie ont été décrites

La 2ème place est tenue par les troubles psychiques, également fréquents au cours des poussées terminales de la maladie ; ils sont souvent confondus avec les désordres psychiques de la thérapie hormonale. Cependant le rôle des corticoïdes semble minime (LAPRESLE) et l'apparition de telles manifestations ne constitue pas une contre-indication au traitement.

Moins fréquentes et très diverses sont les atteintes du S.N.C. : à type d'hémiplégie, de diplopie, de paraplégie. Quelques cas de chorée ont été signalés.

Très souvent, des signes électro-encéphalographiques sont découverts, les protéines du L.C.R. sont parfois augmentées en particulier les globulines ; enfin des lésions vasculaires cérébrales ont été décrites (17) sans parallélisme anatomo-clinique.

Cependant, le mécanisme de ces troubles n'est pas univoque : parfois mises sur le compte de lésions vasculaires spécifiques de la maladie, ils peuvent parfois être dûs à l'H.T.A., conséquence de la néphropathie lupique.

Dans les observations choisies, le problème est encore plus difficile car il s'agit dans la plupart des cas d'enfants mis aux anti-convulsivants. Certains de ces enfants présentaient une maladie neurologique antérieure : par exemple, convulsions et retard métabolique consécutifs à un hématome sous-dural qui

peuvent expliquer les troubles neuro-psychiques. D'autre part, les thérapeutiques anti-épileptiques sont responsables à elles-seules de signes neurologiques (TRIDON et WEBER (36)) à type d'ataxie aiguë ou de syndrômes de type parkinsonien (étho-succimide).

Cependant, les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont de loin les convulsions et nous avons vu les problèmes posés par les L.E.D. induits par les anti-convulsivants.

Nous en rapprocherons l'atteinte oculaire. Dans un cas LINQUIST (22) a été retrouvée une rétinite : flocons cotonneux sur la rétine, qui prennent toute leur valeur en l'absence d'H.T.A.

. L'atteinte digestive se résume en règle à une anorexie, une tendance nauséuse. Les douleurs abdominales parfois observées (notre obs.) peuvent être mises sur le compte d'une atteinte péritonéale lupique d'ailleurs plus fréquemment retrouvée à l'examen anatomo-pathologique. L'apparition d'une diarrhée chronique ou d'un ictère par hépatite lupique est exceptionnelle chez l'enfant.

. L'atteinte musculaire nous retiendra peu car relativement rare. Dans son expression la plus simple et banale, elle se traduit par des myalgies, qui semblent d'ailleurs majorer le syndrome algique polyarticulaire, les douleurs étant plus péri-articulaires donc musculaires, qu'articulaires. Si des douleurs le plus souvent résument l'atteinte musculaire, celle-ci peut parfois revêtir un aspect plus grave. C'est le cas d'une fillette de 5 ans, JACOBS (18), qui 3 ans après de fortes doses de diphényl-hydantoïne, développa un L.E.D. avec fièvre, éruption, diplopie et cellules L.E. L'hypertrophie musculaire globale avec syndrome myasthénique a fait porter le diagnostic de myosite. Ce diagnostic

a été confirmé par un E.M.G. suggestif et une biopsie musculaire. Ces formes posent le problème d'une parenté avec la dermatomyosite, et seule pourrait peut-être les différencier la biopsie qui montrerait dans le L.E.D. la prédominance d'une myosite interstitielle avec atteinte musculaire minime.

Ainsi jusqu'à présent la symptomatologie clinique et les atteintes viscérales sont en tout point semblables au cours d'un L.E.D. autonome et d'un L.E.D. induit. L'atteinte rénale concentrera toute notre attention, d'une part parce qu'elle constitue un signe cardinal de la maladie et qu'elle domine le pronostic vital de ces malades, d'autre part parce qu'elle semblait moins fréquente au cours du L.E.D. induit, celui-ci paraissant donc moins grave.

. La place de la néphropathie dans le cadre général de la maladie lupique est prépondérante. Cependant sa fréquence exacte reste difficile à préciser et les chiffres varient selon les statistiques. Chez l'adulte DUBOIS (8) trouve 46,1 % d'atteinte rénale parmi ses 520 malades.

Chez l'enfant la néphropathie apparaît encore bien plus fréquente ; sur les 82 cas répertoriés par ROYER (30), elle a été notée chez 64 malades. COOK (5) l'a observée chez 33 enfants sur 37. Dans 18 cas la mort lui était imputable directement. Il a trouvé des lésions rénales à l'autopsie dans 100 % des cas. GRIBETZ et HENLEY (12) étudièrent 15 lupus infantiles. Les 2/3 eurent des manifestations rénales à un moment quelconque de l'évolution. Chez tous les enfants décédés, il existait une maladie rénale évolutive.

L'atteinte rénale au cours des L.E.D. induits de l'enfant est loin d'être exceptionnelle ; elle est également la cause principale de la mort. Il semble que sa fréquence atteigne des chiffres voisins de ceux du L.E.D. : en effet, parmi les 20 observations relevées (cf Tableau 4) 12 malades ont des manifestations cliniques rénales. La proportion est donc significative. Cependant le polymorphisme clinique est grand. Parfois l'atteinte rénale est résumée à une protéinurie isolée ou associée à une hématurie, le plus souvent microscopique. Sous traitement, la protéinurie peut disparaître, c'est le cas de la fillette de MONNET (26) dont la protéinurie permanente, persistante, a disparu 10 jours après le début du traitement associant cortisone et nivaquine.

Cependant, il n'en est pas toujours de même : à cette protéinurie isolée, qui est en règle le signe le plus fréquent et surtout le plus précoce, s'associent une hématurie microscopique permanente et très souvent une leucocyturie minute élevée.

Le tableau clinique peut se compléter, revêtant l'allure d'une glomérulopathie maligne d'évolution subaiguë. C'est le cas d'un des malades de BENTON (3). Lors de ce L.E.D. induit, malgré le trait, la néphropathie domina le tableau clinique : la protéinurie et l'hématurie s'accroissèrent, puis apparurent progressivement des oedèmes, une ascite. L'urée augmenta lentement et inexorablement. L'enfant est décédé dans un tableau d'insuffisance rénale lors d'hématémèse.

Parfois, elle évoque une néphropathie glomérulaire subaiguë d'évolution plus lente et peut se compliquer d'H.T.A.

H.T.A. non exceptionnelle chez l'enfant, dans la genèse de laquelle intervient certainement le traitement cortisonique.

Le malade de RALLISON (28) observation n° 3, illustre cette évolution. Le lupus s'était compliqué de localisations viscérales multiples à prédominance cardiaque. Il existait une protéinurie isolée, cependant la biopsie rénale confirma l'atteinte glomérulaire ; après 6 mois de traitement apparut une H.T.A. Dans le cadre de la néphropathie lupique le syndrome néphrotique occupe une place non négligeable : près de 50 % des cas chez l'adulte et chez l'enfant un syndrome néphrotique sur 12 malades parmi les cas personnels de ROYER.

Il se rencontre également lors d'un L.E.D. induit : tel est le cas de l'observation n° 6 de JACOBS (18) : cette enfant de 2 ans fut soignée deux ans par la triméthadione pour des crises de petit mal. Dès la 1ère année de traitement apparurent des arthralgies, une fièvre, une protéinurie, puis un syndrome néphrotique dont l'enfant mourut à 5 ans.

Ce syndrome néphrotique lupique ne présente cliniquement aucune particularité. Biologiquement on opposait la persistance au cours du syndrome néphrotique lupique de l'hypergamma-globulinémie, contrastant avec son effondrement habituel. En fait, bien souvent, cette notion est en défaut (SLAMA). Plus intéressante est l'effondrement à l'immunoélectrophorèse de la β_1A qui, sans être spécifique, est assez évocatrice, et l'élévation de la β_2A globuline.

L'apparition d'un syndrome néphrotique est, qu'elle que soit sa date d'apparition au cours d'un L.E.D., un élément de haute gravité.

Les éléments histologiques obtenus soit par biopsie rénale soit par autopsie, confirment l'atteinte capillaire glomérulaire. Quatre lésions fondamentales ont été retrouvées, diversement associées, dans les observations (3) (28) 1, 2, 3.

L'épaississement de la membrane basale est soit diffus et homogène, réalisant l'aspect de glomérulite membraneuse, soit plus souvent focal, inégal d'une anse à l'autre. C

Ces zones d'épaississement donnent à la membrane basale un aspect plus rigide, d'où le nom de "Wire loop". Si cet aspect est fréquent au cours de L.E.D. il est cependant inconstant et non spécifique. La nécrose fibrinoïde de la membrane basale, c'est-à-dire la présence entre basale et endothélium d'une surcharge fibrinoïde, est également fréquente, mais non spécifique. Il s'agit parfois de thrombi fibrinoïdes obstruant la lumière des capillaires du flocculus et souvent difficiles à distinguer de la nécrose de la basale. Beaucoup plus rares mais par contre très suggestifs de L.E.D. sont les corps hématoxyliques de GROSS. Ces formations homogènes, sans structure cellulaire, libres dans la substance fondamentale, sont formées par des débris de noyaux de cellules mésenchymateuses, donc par l'A.D.N. Quasi spécifiques de la maladie, elles se rencontrent dans n'importe quel organe, et il serait tentant de les rapprocher des corps L.E.

Ainsi, il existe au cours des L.E.D. induits, des lésions glomérulaires rénales authentiques.

Après l'apparition de ces lésions anatomiques, dont la fréquence est d'ailleurs supérieure à l'atteinte rénale clinique, le traitement est le plus souvent inefficace et le pronostic assombri. Cependant, l'observation n° 1 de RALLISON (28) fait état d'une 1° biopsie rénale montrant un aspect de "Wire loop" avec thrombi fibrinoïdes et profilération focale de l'endothélium, une 2° biopsie effectuée après 19 mois de traitement était strictement normale.

. Pronostic :

L'atteinte rénale nous amène à évoquer le pronostic de la maladie dont elle est l'élément déterminant.

Le pronostic du lupus, maladie de l'enfant, est dans l'ensemble péjoratif.

GRIBETZ (12) a suivi 15 enfants dont 6 sont décédés environ 2 à 3 ans après le diagnostic clinique par défaillance cardiaque ou rénale, les autres sont en rémission depuis 2 ans à 8 ans I/2. Parmi les 12 cas personnels de ROYER, 4 sont décédés après une survie de 2 mois à 5 ans. Une seule est en rémission depuis 7 ans I/2.

Pour MEISLIN (24) le pronostic du L.E.D. est beaucoup plus mauvais chez l'enfant que chez l'adulte et d'autant plus qu'il existe des signes rénaux. La survie est plus courte chez l'enfant sans atteinte rénale que chez l'adulte avec manifestations rénales. 18 de ces 42 malades ont succombé après une période de 6 mois à 7 ans après le diagnostic.

Parmi les 23 survivants, 5 sont gravement malades, 18 sont en rémission, asymptomatique ou en poussée modérée, 1 à 18 ans après le diagnostic.

Donc le pronostic chez l'enfant est beaucoup plus mauvais que chez l'adulte, la survie moyenne est de 4 ans, et ceci sous traitement corticoïde et antibiotique. Autrefois la survie était plus réduite, la mort était fréquente par infection.

. Le pronostic des L.E.D. induits :

Nous avons déjà vu que l'atteinte rénale est loin d'y être rare : 12 cas sur 21, la fréquence paraît voisine de celle du L.E.D. autonome.

ALARCON- et SEGOVIA (1) étudiant 37 lupus induits par l'hydralazine chez l'adulte trouvent 11 fois des signes rénaux. Le traitement est en règle inefficace lorsqu'ils sont apparus. Le genre et la posologie du médicament inducteur important peu pour le pronostic. Cependant on a remarqué l'effet nocif de la poursuite d'un tel traitement. Ceci est illustré par le cas n° 2 de JACOBS (18) : une fillette de 10 ans 10 mois après un traitement de phensuccimide présente, fièvre, arthralgies, puis cellules L.E. L'enfant fut mise aux corticoïdes, le traitement anti-convulsivant nécessaire fut maintenu, tous les symptômes persistèrent. Un an après, à l'arrêt du phensuccimide la malade entra en rémission, les cellules L.E. disparurent.

De même la reprise du médicament inducteur est susceptible de déclencher une nouvelle poussée de la maladie : cas n° 3 de JACOBS : enfant de 10 ans ayant fait une éruption après un traitement de diphénylhydantoïne, au nouvel essai d'introduction du médicament elle eut une nouvelle éruption et malgré l'arrêt du médicament, présenta une péricardite avec protéinurie, cellules L.E. La nouvelle introduction du médicament déclencha une sévère éruption bulleuse qui ne répondit qu'à la prednisone. Cette observation est particulièrement intéressante car elle met directement en cause l'action inductrice du médicament sur les poussées de la maladie.

Au contraire, souvent à l'arrêt du médicament inducteur a été observée une rémission de la maladie. Ainsi, il faut se méfier des manifestations d'intolérance de certains médicaments et en particulier des anti-convulsivants. Le lupus déclenché, l'effet favorable de l'arrêt du médicament inducteur est peut être un élément de meilleur pronostic.

Un autre élément du pronostic est la réponse au traitement corticoïde. Celui-ci est efficace sur l'état général, les arthralgies, les épanchements, les éruptions.

Par contre, l'atteinte rénale est en règle inchangée, voire aggravée en cas d'insuffisance rénale.

La rémission paraclinique est suivie sur le retour à la normale de la V.S. et de l'hypergamma. La leucopénie et la thrombopénie répondent en règle favorablement, les cellules L.E. disparaissent, parfois remplacées temporairement par des cellules B de HELLER. Les anticorps anti-A.D.N. disparaissent également. Cependant les anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence persistent mais à un titre bas, montrant que la maladie n'est que quiescente.

ALARCON (1) a particulièrement étudié la persistance des symptômes après arrêt de l'hydralazine. Chez 24 des 35 malades suivis, une ou plusieurs manifestations cliniques ou biologiques persistèrent ou apparurent après l'arrêt du médicament. Il note une amélioration à l'arrêt (schéma 5) mais plus de 2/3 de ses malades avaient encore des manifestations cliniques et biologiques jusqu'à 9 ans après. Par exemple, un malade, 6 ans 1/2 après la réaction à l'hydralazine, continuait à avoir des poussées d'arthralgie et des cellules L.E. Dans une proportion significative de cas il trouve des manifestations rénales qu'il ne peut rapporter à l'H.T.A. antérieure.

DEBEYRE et KAHN (6) ont suivi 6 adultes atteints de L.E.D. après administration d'I.N.H. Chez tous les malades a été observée une sédation à l'arrêt de l'I.N.H. et après chloroquine et cortancyl. Dans tous les cas suivis il persistait des anomalies biologiques 1 an à 2 ans 1/2 après. Chez une malade a été observée une rechute 29 mois après l'arrêt de l'I.N.H. et des anti-malariques.

Parmi les 20 cas répertoriés (cf Tableau 4) : 3 enfants sont décédés après une évolution de 10 mois à 2 ans. Dans un seul cas la mort peut être imputable à la corticothérapie car survenue par hémorragies intestinales. Les deux autres fois il s'agissait d'une atteinte rénale authentique.

Parmi les 18 autres cas suivis : dans 1 cas le traitement a paru inefficace, dans 3 cas les cellules L.E. persistaient 9 mois après le début du L.E.D. :

- Chez 7 malades la rémission obtenue, les cellules L.E. ont disparu.

- Chez 3 malades ont été retrouvés des anticorps anti-nucléaires à un taux anormal, sans autre anomalie biologique, 2 ans et 3 ans plus tard.

Le pronostic lointain des enfants dont la maladie a évolué favorablement est impossible à déterminer car nous ne possédons pas un recul suffisant. Parmi les enfants cités, aucun n'a été suivi plus de 4 ans.

Les indications thérapeutiques sont mal codifiées. Si le pronostic immédiat est dans même des cas favorables, le pronostic ultérieur est si imprécis que la plupart des auteurs prennent le risque d'un traitement cortisonique au long cours.

Le 1er geste est d'arrêter le médicament inducteur, ce seul arrêt peut dans certains cas entraîner la rémission.

LEE l'observe dans 7 cas sur 8 contre 4 fois sur 8 lorsque le traitement a été maintenu. Cependant l'arrêt du traitement n'empêche pas toujours le L.E.D. d'évoluer, parfois sans rémission et les lésions rénales d'apparaître.

Cet arrêt peut poser quelques problèmes lorsqu'il s'agit d'un traitement anti-comitial que l'on doit remplacer par un autre, sachant que tous sont susceptibles d'induire un L.E.D.

Le traitement corticoïde est utilisé à des doses d'attaque (3 mg/kg) pendant la poussée aiguë, puis la poussée jugulée les doses sont diminuées par paliers. La maladie demeure quiescente, on fera des essais d'arrêt de traitement d'entretien. Les anti-paludiens de synthèse constituent également une arme efficace, utilisée seule ou en association avec les corticoïdes. Cependant leur emploi nécessite une surveillance ophtalmologique régulière.

Au total, le syndrome que nous avons décrit sous le nom de L.E.D. induit est absolument indiscernable du Lupus maladie dont il partage la clinique, la biologie et les lésions anatomiques. Cependant l'originalité du L.E.D. induit est d'être influencé par le médicament qui l'a induit.

On a émis l'hypothèse qu'il s'agissait d'une seule et même maladie dont la prédisposition serait génétique et demeurant latente jusqu'à ce qu'un agent variable la démasque (1).

IV/ La notion de prédisposition génétique repose sur la constatation de modifications sérologiques dans les familles de malades atteints de L.E.D.

Les moyens d'investigation actuels permettent seulement de mettre en évidence une hyper-gamma-globulinémie, un faux BW+, l'existence d'un facteur rhumatoïde ou la présence d'anticorps multiples. Ces anomalies immunologiques probablement d'origine génétique peuvent précéder la maladie de plusieurs années et se manifester sous la forme d'un L.E.D. mais aussi d'une P.C.E.

HOWARD et HOLLEY (14) ont étudié 44 parents de 4 enfants qui développèrent un L.E.D. induit par la triméthadione et la diphénylhydantoiné. 18 personnes (soit 41 % avaient au moins une anomalie immunologique, aucun ne présentait de symptôme clinique, 11 avaient des anticorps anti-tissu, les autres une hypergamma isolée. D'autre part, chez un enfant présentant un L.E.D. idiopathique, 5 de ses parents étudiés eurent une hypergamma, et 4 des anticorps anti-nucléaires.

Une étude de GARCIA et MORTERO (10) porte sur 46 parents de 20 malades atteints de L.E.D. :

- 3 avaient une P.C.E. clinique et biologique, 1 un L.E.D. avec cellules L.E. + ;

- 16 personnes (35 %) dont 14 étaient asymptomatiques possédant un facteur rhumatoïde (dont 5 latex +) ;

- 5 (11 %) un faux B.W. ;

- 8 (17 %) une hyper-gamma-globulinémie ;

- 6 (13 %) des anticorps par immunofluorescence.

Ces sujets furent comparés à un groupe témoins de 46 personnes de tous âges et sexes :

- 4 (9 %) avait un facteur rhumatoïde ;
- 0 un faux B.W.
- 8 (17 %) une discrète hypergamma ;
- 0 anticorps par immunofluorescence.

Le pourcentage est significatif, il semble donc que certaines familles soient prédisposées aux maladies avec anomalies immunologiques. Cependant, la plupart de ces malades n'auront aucune manifestation clinique, ceci est un argument pour penser que ces facteurs sérologiques ne sont pas par eux-même pathogènes, mais reflètent seulement un dysfonctionnement immunologique plus profond.

Les conclusions de T. LEONHARDT (21) furent identiques. Il étudia les familles de 109 malades, répondant avec certitude ou du moins avec une suspicion suffisante au concept de L.E.D. La comparaison entre ces consanguins et des individus témoins a montré une différence hautement significative concernant les anomalies biologiques sus-citées.

Mais il a également retrouvé chez les consanguins avec une fréquence anormalement élevée des manifestations cliniques telles qu'arthralgies, hypersensibilité au soleil, au froid et aux médicaments.

Les résultats d'ALARCON et SEGOVIA sont similaires : schéma 6.

En faveur de cette notion génétique du L.E.D. plaident les cas de L.E.D. familiaux : certains ont été décrits chez des jumeaux, homozygotes et dizygotes, des consanguins non jumeaux.

L'association de L.E.D. et de lupus chronique et discoïde est également fréquente.

Les études à ce sujet de THIVOLET (35) et Col. ont démontré l'incidence familiale particulière du Lupus.

GRUPPER (13) a colligé 12 cas touchant deux membres d'une même famille. Chez tous ces malades il s'agissait de L.E. subaigu ou aigu, et ils présentaient à peu près les mêmes localisations viscérales et les mêmes anomalies biologiques.

Mais on peut trouver dans ces familles de lupiques, non seulement des L.E.D. mais aussi des polyarthrites rhumatoïdes, des dermatomyosites.

TUFAVELLI et DUBOIS (8) étudiant les familles de 520 L.E.D. ont trouvé :

- 12 L.E.D. prouvés, 5 suspectés, 3 L.E. chroniques, 29 P.C.E., 18 rhumatismes inflammatoires non spécifiques, 17 R.A.A., 2 P.A.N., 1 dermatomyosite.

Chez certaines de ces familles prédisposées, on a trouvé l'association particulièrement intéressante d'agammaglobulinémie, d'hypogammaglobulinémie, d'hypergamma, d'un myélome.

A l'appui de cette notion génétique peuvent être utilisés certains résultats expérimentaux : on ne peut provoquer régulièrement un L.E.D. chez l'animal, à moins que l'on ne s'adresse à une certaine lignée de souris qui développe "à tout coup" des phénomènes d'auto-immunisation proches du L.E.D.

D'autre part, il existe parallèlement une incidence familiale indiscutable dans des affections avec auto-immunisation et auto-anticorps circulants. SELIGMANN et LAMOTTE (19) citent le cas d'un sujet atteint de purpura thrombopénique, de

thyroïdite évolutive et de gastrite interstitielle. Il présentait des auto-anticorps anti-plaquettes, anti-leucocytes, anti-thyroglobuline, et anti-muqueuse gastrique. Les gamma globulines étaient augmentées, son latex + et il a été noté la présence d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence. L'enquête familiale a décelé une hypergamma chez plusieurs frères et soeurs, des anticorps anti-nucléaires chez 2 soeurs.

Dans le L.E.D. on trouve également de nombreux auto-anticorps en particulier anti-plaquettes, anti-leucocytes, anti-globules rouges. La majorité des auteurs attribuent aux auto-anticorps-antiplaquettes le rôle pathogène principal. Le purpura thrombopénique étant un signe fréquent de la maladie lupique. Il est plus difficile d'attribuer la leucopénie très fréquente du L.E.D. à des auto-anticorps.

Plus rarement peuvent exister des anti-coagulants circulants, anti-A. ou anti-thromboplastine qui expliquent les syndrômes hémorragiques de certains L.E.D.

Cependant, le rôle pathogène de ces Anticorps et la nature du processus qui les détermine restent encore mystérieux. Il ne semble pas que les anticorps anti-nucléaires soient nocifs par eux-mêmes puisqu'ils peuvent passer chez le fœtus sans le léser. Par contre, les constituants formés par la réaction anticorps anti-nucléaires et noyaux pourraient se déposer dans les capillaires en particulier glomérulaires constituant les lésions particulières du L.E.D. et provoquant la chute du complément sérique.

La diversité et la multiplicité des anticorps rendent peu vraisemblable la modification des structures cellulaires, les rendant auto-antigéniques. Il a été émis l'hypothèse qu'ils seraient le fait de clones de cellules immunologiquement compétentes qui proliféreraient. Il pourrait s'agir d'une anomalie

génétiqne, ces clones normalement interdits se mettraient à se développer soit spontanément, soit sous l'action de facteurs favorisants multiples, par exemple certains médicaments. On pense donc que certains agents seraient susceptibles de révéler une diathèse lupique.

SELIGMANN et CANNAT (31) lors d'une étude systématique ont trouvé la présence anormale d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence chez des malades traités par l'I.N.H., ceci en prenant en considération l'âge de ces malades.

WILSKE (38) a étudié une population de malades mentaux dans des conditions standardisées : il a trouvé que 8 % des sujets mis aux anti-convulsivants avaient des réactions sérologiques anormales, et 0 % parmi les sujets témoins : son étude a porté sur 120 malades mentaux, 60 ont été mis aux anti-convulsivants, les 60 autres ont servi de témoins. Il a déterminé pour chaque malade un score basé sur l'existence d'anomalies sérologiques, d'accélération des V.S., de rashes cutanés, d'adénomégalie. 5 malades ont eu un score élevé, tous se trouvaient dans le groupe mis aux anti-convulsivants, tous possédaient des anticorps anti-D.N.A., 4 étaient des femmes.

Ces malades revus 5 mois après, présentaient les mêmes anomalies, il ne s'agissait donc pas d'un phénomène aigu, passager.

Des résultats similaires ont été obtenus à propos des syndrômes lupoïdes par l'hydralazine (1).

Ce syndrome se développe chez 8 à 13 % des hypertendus traités par de fortes doses d'hydralazine. A propos de ce syndrome on a émis l'hypothèse que le médicament était seul responsable de la maladie.

En faveur de cette théorie plaide la grande fréquence de ce syndrome :

- l'apparente réversibilité à l'interruption de l'hydralazine ;
- la rareté de l'atteinte rénale ;
- enfin la possibilité de reproduction expérimentale chez l'animal.

En fait, ALARCON et SEGOVIA ont observé des L.E.D. riches en localisations viscérales et des manifestations rénales dans une proportion significative.

De plus, l'étude des antécédents personnels des malades a retrouvé avec une fréquence anormale des manifestations évocatrices d'une diathèse lupique. Ainsi de telles manifestations ont été retrouvées chez 37 malades sur 50 ayant fait une réaction à l'hydralazine et chez seulement 13 hypertendus sur 100 sélectionnés selon les mêmes critères et idemmes.

De même, des antécédents familiaux évocateurs : anémie hémolytique, maladies du mésenchyme, leucopénie, désordres immunologiques étaient présents dans 46 % des cas de syndrome lupoïde contre 8 % chez les sujets témoins : schéma 6.

Ainsi, cette notion de diathèse lupique semble se construire sur des bases plus solides, bien qu'évidemment nous ne possédions aucun argument formel.

L'existence de tels syndrômes lupoïdes ne manque pas d'évoquer certains accidents rencontrés au cours de traitements anti-convulsivants. Il s'agit en particulier du syndrome de STEVENS JOHNSON qui présente la particularité d'apparaître à l'administration de certaines drogues : anti-convulsivants,

sulfonamides, pénicilline. Il partage cette particularité avec le L.E.D. induit et l'association de ces deux syndrômes a été décrite par RALLISON et LEE (28).

Il s'agit de deux fillettes ayant développé un syndrome de STEVENS JOHNSON après un traitement de triméthadione. Plusieurs mois après, malgré l'arrêt de ce médicament elles présentèrent un L.E.D. à cellules L.E. +, avec lésions rénales anatomiques spécifiques.

Dans le même ordre d'idée, le syndrome néphrotique est une complication rare mais classique du traitement par les diones (MONNET).

On pourrait évoquer une certaine sensibilité individuelle à l'administration de certaines drogues.

Il est donc permis de supposer que l'apparition d'un L.E.D. ou d'une manifestation d'auto-immunisation est la résultante de dispositions constitutionnelles inégales selon les individus d'une part, et de facteurs extérieurs surajoutés parmi lesquels certains médicaments, d'autre part.

Le schéma de LEE et RIVERO (schéma 7) illustre cette conception. Il représente la probabilité d'apparition d'un L.E.D. dans la population générale. Cette étude est basée sur l'observation de 1193 Lupus dont 6 à 12 % ont été activés ou provoqués par des médicaments. Les anomalies biologiques persistantes ont été plus fréquentes chez les sujets ayant présenté un syndrome à l'hydralazine pour les doses les plus basses et le temps le plus court. Ces sujets feront donc plus aisément un L.E.D. que les autres. La faculté de l'hydralazine d'induire un L.E.D. sera donc conditionnée par des facteurs constitutionnels individuels. De tels sujets présentant une hydralazine réaction ont parfois des années après fait une récurrence apparemment spontanée.

Ces médicaments jouent donc le rôle d'agents activateurs dont l'arrêt entraîne une rémission.

L'hydralazine est un agent particulièrement actif car 10 % des malades traités développent un syndrome lupoïde, sachant que l'incidence d'un L.E.D. spontané est de 1/100.000.

D'après le schéma, 1 % de la population est susceptible génétiquement d'avoir un L.E.D., mais la maladie nécessite pour apparaître l'action de facteurs dits d'environnement. Une petite minorité de la population nécessite si peu d'agents inducteurs que le S.L.E. semble apparaître spontanément. Au contraire, chez la majorité de la population les agents inducteurs doivent être très puissants.

Si l'hydralazine est très puissante, les anti-convulsivants le sont beaucoup moins. Pour qu'un L.E.D. apparaisse il faut donc une plus forte prédisposition génétique.

De ces considérations théoriques on peut déduire quelques applications pratiques :

- en premier lieu de faire une étude génétique soignée de chaque cas de L.E.D., étude qui est demeurée négative dans notre observation.

- en second lieu, de supprimer totalement le médicament inducteur et ne jamais le réintroduire, même à titre de test, sous peine de voir apparaître d'autres lésions viscérales.

Cependant dans le cas des thérapeutiques anti-comitiales, les médicaments sont le plus souvent associés, aussi est-il parfois difficile de déterminer avec certitude le médicament inducteur et faut-il procéder par tâtonnements successifs.

Enfin, l'attitude thérapeutique dépend du tableau clinique : si n'existent que des lésions cutanées ou articulaires sans localisations viscérales, il est légitime d'arrêter simplement le médicament inducteur, mais de maintenir une surveillance clinique et biologique de nombreuses années. Par contre, la moindre atteinte viscérale incite à instituer un traitement par les corticoïdes et éventuellement par les anti-paludéens de synthèse, en en connaissant les risques secondaires.

Nous pouvons de plus déduire de cette étude certaines mesures prophylactiques. Il serait abusif de se priver de l'utilisation de nombreux anti-convulsivants et autres thérapeutiques inductrices car, d'une part, leur efficacité dans certaines comitialités est spectaculaire et car, d'autre part, l'apparition de tels L.E.D. demeure exceptionnelle. Cependant tout comitial traité doit être très régulièrement surveillé, toute intolérance dépistée. Il serait souhaitable de rechercher les anticorps anti-nucléaires au moindre signe pouvant évoquer une maladie auto-immune sans attendre que la symptomatologie se complète.

LEXIQUE

NOM DE SPECIALITE

DENOMINATION COMMUNE

DIAMOX

ACETAZOLAMIDE

DIHYDAN, SOLANTYL

PHENYTOINE
(DIPHENYL-HYDANTOINE)

EPICLASE

PHENACETYLUREE

EPIDIONE

TRIMETHADIONE

LIFENE

PHENSUCCIMIDE

MYSOLINE

PRIMACLONE

NIVAQUINE

CHLOROQUINE

PLAQUENIL

HYDROXYCHLOROQUINE

TRINURIDE

PHENETURIDE
+ PHENOBARBITAL
+ PHENYTOINE

ZARONTIN

ETHOSUCCIMIDE

C O N C L U S I O N

L'étude de notre observation et de celle de la littérature nous a permis de tracer les grands traits du lupus induit.

1- Le médicament joue certainement un rôle essentiel dans le déclenchement du lupus. Le nombre des observations faisant état de ce phénomène ne cesse de s'accroître dans le monde entier, rendant une association fortuite invraisemblable.

Plus intéressante encore est la notion de l'effet nocif de la poursuite d'un tel traitement. Des études statistiques ont montré la gravité supérieure des L.E.D. lorsque le traitement était maintenu.

Dans quelques observations privilégiées, une poussée aiguë de la maladie, parfois grave, a été déclenchée par la réintroduction du médicament.

Des L.E.D. induits ont été observés avec des médicaments n'ayant aucun point commun, ni dans leurs structures, ni dans leurs mécanismes d'action.

La durée d'administration est extrêmement variable, de quelques jours à plusieurs années.

2- L'analyse des principaux cas de la littérature nous a permis de conclure à l'identité clinique, immunologique, et anatomique du lupus induit et du lupus idiopathique.

La même prédominance féminine est notée comme la particulière fréquence de cette maladie chez les noirs américains.

Toutes les localisations viscérales du lupus ont été décrites au cours des L.E.D. induits, y compris l'atteinte rénale qui n'y semble pas moins fréquente ni moins grave.

Les techniques actuelles de l'immunologie ont mis en évidence les mêmes auto-anticorps. La diversité des immunoglobulines suggère une altération profonde du système de production des anticorps.

L'identité des lésions anatomiques a été confirmée par des biopsies rénales et quelques autopsies. Elles montrent l'égale diffusion des lésions artériolaires.

3- Le pronostic du L.E.D. induit reste encore controversé. Antérieurement nommé syndrome lupoïde, il était considéré comme toujours bénin, régressant totalement à l'arrêt de l'agent inducteur. Actuellement, quelques réserves doivent être faites ; des cas mortels par atteinte rénale ont été décrits. Cependant, si le pronostic immédiat est souvent favorable, dans la majorité des cas des anomalies biologiques persistent des années.

Le recul insuffisant ne permet pas de dire si ces malades sont complètement guéris ou s'ils feront quelques années plus tard une poussée aiguë apparemment spontanée. Quelques observations confirment la seconde hypothèse.

4- C'est l'étude des consanguins de ces malades qui a permis de mettre en évidence la fréquence anormale des anomalies biologiques parmi ces sujets.

De cette notion est née l'hypothèse d'une prédisposition génétique à la maladie lupique.

Parallèlement certains médicaments, tels l'hydralazine ou les anti-convulsivants, sont des inducteurs particulièrement puissants.

Ainsi, l'apparition d'un lupus est la résultante de l'interaction de facteurs extérieurs dits d'environnement et de facteurs génétiques individuels.

VU : LE DOYEN

Signé : BROUET

VU : LE PRESIDENT

Signé : JEAN BERNARD

VU : LE RECTEUR

et Permis d'Imprimer

Signé : MALLET

BENTON (3)	F	8	Noir	Trimetadione 3 ans	Rénale	D.C. Insuffisance Rénale
BENTON (3)	F	19	B.	Trimetadione 3 ans	0	?
FABRE (9)	F	9	B.	Diphenyl hydantoine pheneturide 1 an	Rénale Biopsie	Cellules L.E. 9 mois après. Rémission clinique
HOLT (17)	F	9	B.	Phensuccimide primidone 7 ans	0	Traitement sans effet.
LIVINGSTON (23)	F	7	B.	Ethosuccimide	0	?
MONNET (26)	F	6	B.	Ethosuccimide	- Poumon - Rein Biopsie anle	Cellules L.E. 4 mois après. Rémission Clinique
RALLISON-LEE (28) 1	F	11	B.	Trimetadione 3 ans Phenylhydantoine et paradione 3 ans	Stevens Johnson LED. Rénale - 1° Biopsie Anle - 2° Biopsie Nle	Cell. LE (-) 19 mois après Rémission Clinique
(28) 2	F	10	B.	Trimetadione Diphenylhydantoine	Stevens Johnson puis LED - Rénale Biopsie anle.	Cell. LE (-) Rémission clinique
(28) 3	G	4	B.	Trimetadione Diphenylhydantoine 1 mois	Rein Biopsie Anle Poumon Ascite Souffle + Myocard.	Cell. LE + Rémission Clinique
RALLISON-BRIEN (29)	F	5	B.	Sulfamethoxypyridazine 4 mois	0	Cell. LE (-) 6 mois après Rémission Clinique

LINQUIST	(22)	1	F	19	B.	Mesantoine 2 ans	- Rein - Rétinite	?
	(22)	2	F	13	B.	Mesantoine epanutin 1 mois	- Souffle - Ataxie - Rein	Cell. L.E. - Rémission Clinique
JACOBS	(18)	1	G	16	N.	Phenylhydantoine 1 an	- Pleurésie - Péricardite	Cell. L.E. - Rémission Clinique
	(18)	2	F	10	B.	Trimetadione Primidone Phensuccimide 10 mois	0	- Cell. L.E. ⊖ - Anti-corps anti- nucléaires + - Rémission Clinique
	(18)	3	F	14	N	Diphenylhydantoine	- Péricardite - Rein	- Cell. L.E. ⊖ - Ac. Anti-nucléaires + Rémission Clinique
	(18)	4	F	8	B.	Diphenylhydantoine	- Myosite	- Cell. L.E. ⊖ 4 ans après
	(18)	5	F	9	B.	Diphenylhydantoine 6 mois	0	- Cell. L.E. ⊖ - Ac. Anti-nucléaires ⊖ 2 ans après
	(18)	6	F	3	B.	Trimetadone 1 an	- Synd. Néphrotique	D.C.D. à 5 ans
	(18)	7	G	13	B.	Diphenylhydantoine 2 jours	- Rein - Purpura	D.C.D. à 14 ans Hémorragies intestin.
Notre Observation			F	6	B.	Ethosuccimide	- Souffle - Poumon	- Cell. L.E. ⊖ - Anticorps anti- 3 a. après nucléaires +

Vingt cas de L.E.D. induits chez l'enfant

LA "DIATHÈSE LUPIQUE" DANS LES SYNDROMES LUPOÏDES

INDUITS PAR L'HYDRALAZINE

(d'après ALARCON-SEGOVIA)

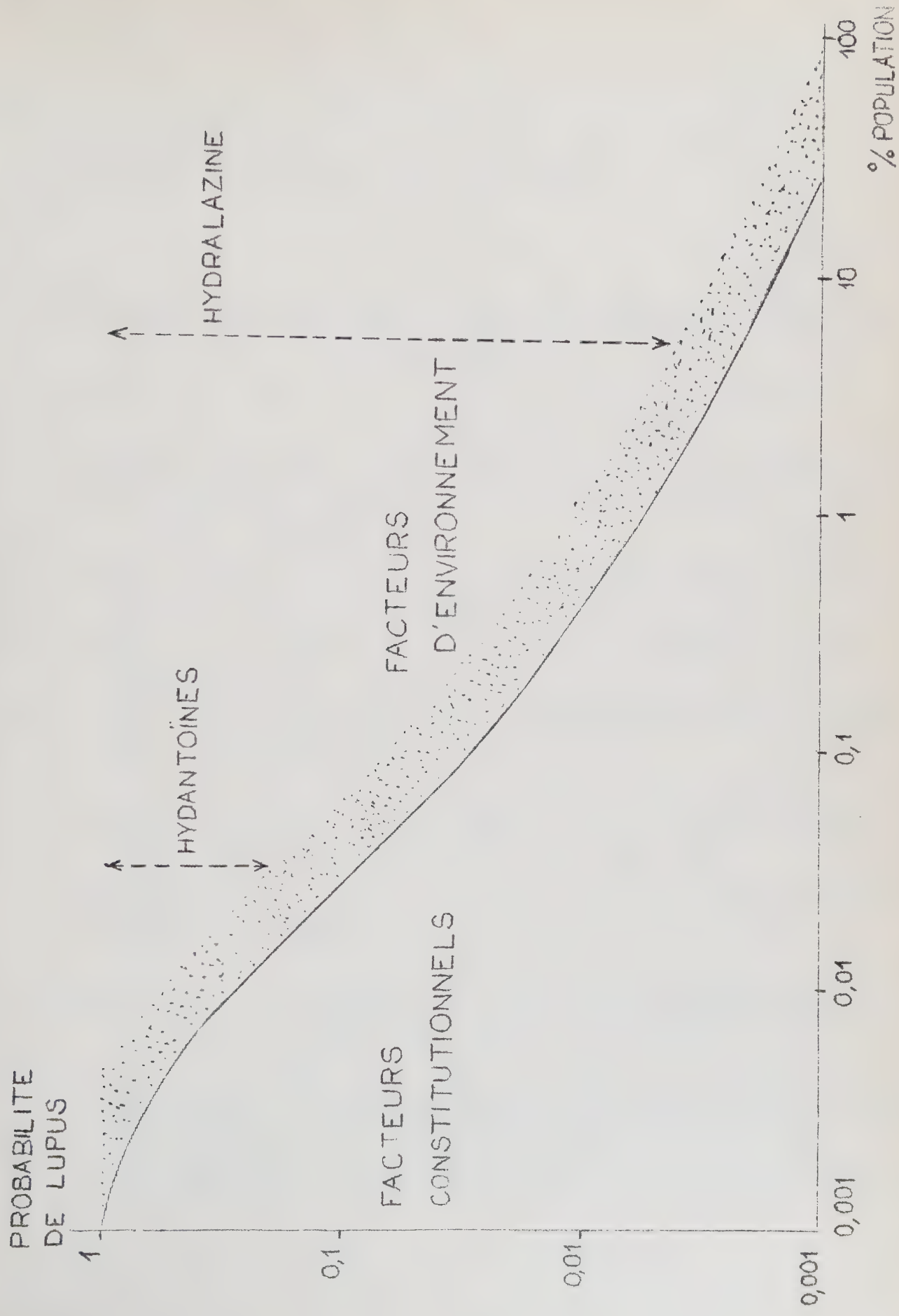
	MALADES ATTEINTS DE SYNDROMES LUPOÏDES	HYPERTENDUS TÉMOINS
ANTÉCÉDENTS PERSON- NELS ÉVOQUANT UNE DIATHÈSE LUPIQUE	36 %	6 %
ANTÉCÉDENTS FAMILI- AUX ÉVOQUANT UNE DIATHÈSE LUPIQUE	46 %	8 %

EFFET DE L'ARRET DU TRAITEMENT ANTICONVULSIVANT

(d'après LEE et RIVERO)

	TRAITEMENT INTERROMPU	TRAITEMENT POURSUIVI
RÉMISSION	7	4
PAS DE RÉMISSION	1	4

(d'après LEE et RIVERO)



B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALARCON-SEGOVIA D., WORTHINGTON I.W., WARD L.E., WAKIN K.G.-
Lupus diathesis and the hydralazine syndrome.
New-Engl. J. Med, 1965, 272, 462.
- 2- AHUYA G.K. - Drug induced systemic lupus erythematosus
J.A.M.A., 1966, 198, Tome 1, pages 669-671.
- 3- BENTON J.W., TYNES B., REGISTER H.B., ALFORD C., HOLLEY H.L.-
Systemic lupus erythematosus occurring during anti-
convulsive drug therapy.
J.A.M.A., 1962, 180, 115.
- 4- BURNS - Implications of enzyme introduction for drug therapy.
American Journal of Médecine, 37, 327-331, 1964.
- 5- COOK C.D., WEDGWOOD R.J., CRAIG J.M. et HARTMANN J.R. et
JANEWAY C.A. -
Lupus erythematosus systemique, description de 37 cas chez
l'enfant et discussion sur la thérapeutique endocrinienne
de 32 de ces cas.
Pediatrics, Oct. 1960, 26, n° 4, 570.
- 6- DEBEYRE N., KAHN M.F., DE SEZE S. - Les syndrômes Lupoïdes
après absorption d'isoniazide.
Semaine des Hopitaux de Paris, 1967, 43, 3063
- 7- DEGEORGES M. et SLAMA R. - Localisations cardiaques et vas-
culaires du L.E.D.
Semaine des Hopitaux de Paris, n° 1, Janvier 1962.
- 8- DUBOIS E.L. et TUFANELLI D.L. - Les manifestations cliniques
du lupus érythémateux systémique. Analyse de 520 cas.
J.A.M.A., 12 Octobre 1964, 190, n° 2, 104-111.
- 9- FABRE A., BORDERON J.P., CANET J., PESNEL G., GRASSET A.
LAJOUANINE P. - Lupus érythémateux disséminé apparu au cours
d'un traitement par diphenyl-hydantoïne, phenobarbital et
phénéturide.
Communication à la séance du 21.I.69 de la Société française
de Pédiatrie.

- 10- GARCIA O., MORTERO, EDWARD, C. FRANCKIN, CURREI Mc EWAN
and MARTIN TAUNER
New-York N.Y. - Arth. Rheum, 3, 1960, p. 445.
- 11- GRENET P. et BADONAL J. - Communications aux journées
parisiennes de Pédiatrie, 1970.
- 12- GRIBETZ D., HENLEY W.L. - Systemic lupus erythematosus in
childhood "in systemic lupus erythematosus" Baehr G et
Klemperer P. 1 Vol. 1959, Grune and Stratton ed.
New-York. on Journal Mount Sinai Hospital.
New-York, 26 : 289, 1959.
- 13- GRUPPER - Lupus erythematosus familial
5ème Congrès ibero-latino américain de dermatologie.
Buenos Aires, Mar del plata, Nov. 63.
- 14- HOLLEY H.L. - Evidence for a predisposition to rheumatic
diseases in families of patients developing drug induced
systemic lupus erythematosus.
Arthr. Rheum. 1964, 7, 684.
- 15- HOLMAN H.R. - Genetic studies of systemic lupus erythematosus
conference on the immunologic aspects of rheumatoid arthritis
and systemic lupus erythematosus.
Arthr. Rheum. 1963, 6, 513.
- 16- HOLMAN H., DEICHER H.R. - The appearance of hypergamma globul-
inemia, positive serologic reactions for rheumatoid arthritis
and complement fixation reactions with tissues constituents
in the sera of relatives of patients with systemic lupus
erythematosus.
Arthr. Rheum., 1960, 3, 244.
- 17- HOLT K.S., - epilepsy and lupus erythematosus.
Proc. Roy. Soc. Med. 1964, 57, 115.
- 18- JACOBS J.C. - Systemic lupus erythematosus in childhood
report of 35 cases with discussion of 7 apparently induced
by anti-convulsant medication and of prognosis and
treatment.
Pediatrics, 1963, 32, 257.
- 19- LAMOTTE M., SELIGMANN M., Arlette CANNAT et J.M. SEGRETEA -
Presse Médicale 75, n° 48, 18 Novembre 1964, 2433-2438.
Purpura thrombopénique, thyroïdose involutive gastrite
interstitielle.

- 20- LEE S.L., RIVERO I., SIEGEL M. - Activation of systemic lupus erythematosus by drugs.
Arch. Intern. Med. 1966, 117, 620.
- 21- LEONHARDT T. - Supplement 416. aux Acta Medica Scandinavica,
1 vol., 156, p. Lund. 1964.
- 22- LINQUIST - LEAD après Mesantoin : 2 cas.
Acta. Med. Scand. 1957, 158, 131-138
- 23- LIVINGSTON S., RODRIGUEZ H., GREENE C.A., PAULI L.L. -
Systemic lupus erythematosus. Occurence in association
with ethosuccimide therapy.
J.A.M.A., 1968, 204, 731.
- 24- MEISLIN A.G., ROTHFIELD N. - Systemic lupus erythematosus
in childhood analysis of 42 cases with comparative data
on 200 adult cases followed concurrently.
Pediatrics, 1968, 42, 37.
- 25- MIESSCHER P. et DELACRETAZ - Demonstration d'un phénomène
L.E. dans deux cas d'hypersensibilité médicamenteuse.
Schweiz. Med. Woch., 1953, 83, 23, 536 à 538.
- 26- MONNET P., SALLE B., PONCET J., GAUTHIER J., PHILIPPE N.,
GERMAIN D. - Lupus erythemateux disséminé induit par
l'éthosuccimide chez une fille de 6 ans.
Lyon Médical, 1968, 220, 467.
- 27- O'CONNOR J.F., MUSHER D.M. - Central nervous system. invol-
vement in systemic lupus erythematosus.
Arch. Neurol. 1966, 14, 157.
- 28- RALLISON M.L., CARLISLE J.W., LEE R.E., VERNIER R.L. et
GOOD R.A. - Lupus erythematosus and stevens-Johnson :
occurence as reaction to anti-confulsivant medications.
Amer? K? Dis. Child. 1961, 101, 725.
- 29- RALLISON M.L., O'BRIEN J., GOOD R.A. - Severe reactions of
long acting sulfonamides : erythema multiforme exudativum
and lupus erythematosus following administration of sulfa-
methoxypyridozine and sulfadimethoxine.
Pediatrics, 1961, 28, 908.
- 30- ROYER P. - Le lupus de l'enfant.
Semaine des Hopitaux de Paris, n° 1 - Janvier 1962.

- 31- SELIGMAN M. et CANNAT A. - Les anticorps anti-nucléaires décelés par immunofluorescence et par d'autres méthodes immunologiques.
Semaine des Hopitaux de Paris. 41^e Année. N^o 18/4
14 Avril 1965.
- 32- SELIGMAN M. - Examens biologiques permettant de rattacher une néphropathie au lupus érythémateux disséminé.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.
Flammarion Ed. Paris, 1961, p. 128.
- 33- SIEKERT R.G., and CLARK E.C. - Neurologic Signs and symptoms as early manifestations of systemic lupus erythematosus.
Neurology. 5 : 84, 1955.
- 34- SHULMAN L.E. - and HARLEY A.M. - Nature of drug induced S.L.E.
Arth. Rheum. 3 : 464, 1960.
- 35- THIVOLET J., VERGUS F., KRATCHKO A. - les facteurs héréditaires dans le lupus érythémateux disséminé.
Ann. Derm. Syph. 1964, 91, n^o 4, 361-378.
- 36- TRIDON et WEBER M. - Complications des thérapeutiques anti-épileptiques.
Rapport au Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française.
Grenoble- Masson et Cie - Paris, 1966.
- 37- WALSH J.R., and ZIMMERMANN H.J. - The demonstration of the L.E. phenomenon in patients with Penicillin hypersensitivity.
Blood, 8, 65 ; 1953.
- 38- WILSKE K.R., SHALIT I.E., WILLKENS R.F., DECKER J.L. - Findings suggestive of systemic lupus erythematosus in suspects on chronic anti-convulsant therapy.
Arthr. Rheum., 1965, 8, 260.

